UNIVERSITE DE LYON
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 — N° 688

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HÉMOGLOBINOSE C.

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon
Section de Médecine
présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
le 29 juin 1965

par

M. TUMBA Ambroise
né le 15 mai 1935
à DEMBA (CONGO)

IMPRIMERIE DU BUGEY
BELLEY

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.-F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er age
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie

BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
MATHIEU	Clinique gynécologique
X...	Clinique des maladies infectieuses
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie soc

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie

LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM.	FAVRE-GILLY	Hématologie
	GIROD	Histologie et embryologie
	GRAS	Chimie biologique
	MALLEIN	Chimie analytique
	RIFFAT	Hygiène
	FLANDROIS	Physiologie
	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
	ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM.	BONAMOUR	Ophtalmologie
	de MOURGUES Geo.	Chirurgie générale
	DEVIC	Médecine générale
	DUMONT Martial	Obstétrique
	DURAND	Urologie
	FRANCILLON	Chirurgie générale
	SAUBIER	Chirurgie générale
	SCHOTT	Neuro-psychiatrie
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	CHASSARD	Electro-radiologie
	FAYSSE	Orthopédie
	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
	GARDE	Médecine générale
	HUGONNIER	Ophtalmologie
	MARET	Chirurgie générale
	MORNEX	Médecine générale
	MOUNIER-KUHN Al.	Chirurgie générale
	NORMAND	Médecine générale
	PERRIN André	Médecine générale
	DUMAS	Stomatologie
	GARMIER	Obstétrique
	NOEL	Médecine générale
	SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur MONNET

Assesseurs : MM. les Professeurs Agrégés CREYSSEL
FRANÇOIS
GERMAIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552628_0070

UNIVERSITE DE LYON
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 — N° 688

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HÉMOGLOBINOSE C.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon
Section de Médecine
présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
le 29 juin 1965

par

M. TUMBA Ambroise
né le 15 mai 1935
à DEMBA (CONGO)

Nous dédions cette thèse :

A NOTRE GRAND-MÈRE,

A NOS PARENTS,

A NOS BEAUX-PARENTS,

qui savent que malgré la distance qui nous sépare nous pensons chaque jour à eux.

Qu'ils veuillent trouver dans cette thèse un humble témoignage de notre profonde affection.

A MA FEMME,

qui reste mon meilleur soutien dans les heures difficiles de notre vie commune.

Sa patience, son courage, sa tendresse et sa présence à mes côtés ont largement contribué à la bonne marche de notre travail.

Je lui consacre particulièrement cet ouvrage.

A NOS CHERS ENFANTS :

Jean-Félix et Marie-Rose.

Ce travail est réalisé spécialement pour eux.

A TOUS NOS FRÈRES ET SŒURS,

A TOUS NOS BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS,

A TOUS NOS MEMBRES DE FAMILLE,

Son Excellence Monseigneur BAKOLE,

Vice-Recteur de l'Université Lovanium (Léopoldville).

A Monsieur le Professeur CROIZAT,

Plusieurs mois passés dans son service nous ont permis d'admirer sa large culture scientifique. La clarté de son enseignement inégalable nous a attiré vers l'hématologie. Nous lui devons beaucoup de conseils et d'encouragements qui ont déterminé tout notre avenir.

Cette thèse est pour nous l'occasion de le remercier de tout ce qu'il a fait dans notre intérêt, et de lui faire part de notre grande reconnaissance et de notre entier dévouement.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur P. MONNET,

Professeur de Bactériologie,

Médecin des Hôpiatux,

qui nous a accueilli avec bienveillance dans son service. Un semestre passé à ses côtés nous a permis d'apprécier tout particulièrement la rigueur de son raisonnement, la largeur de son esprit, sons sens d'organisation.

Nous avons découvert en lui les qualités d'un grand maître et d'un grand chercheur.

En nous confiant ce sujet de thèse dont il sait combien il nous touche à cœur, il a éveillé et consolidé en nous toute notre orientation.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES :

A Monsieur le Professeur Agrégé R. CREYSSEL,
Biologiste des Hôpitaux,

qui nous a accueilli avec grande amabilité dans son laboratoire. Au cours de plusieurs mois passés sous ses ordres il nous a initié aux différentes techniques biochimiques, nous a guidé et encouragé, nous a corrigé nos maladresses de débutant. Dans notre formation technique, nous lui devons beaucoup. Qu'il sache combien nous lui sommes reconnaissant pour tout ce qu'il a fait dans notre intérêt. Le succès de notre travail est dû essentiellement à ses conseils et à ses initiatives. C'est à ses côtés que nous avon trouvé notre voie.

Nous voudrions l'assurer de notre fidèle et respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS,
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir juger notre thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. GERMAIN,
Biologiste des Hôpitaux,

qui de même a dirigé notre thèse, corrigé nos erreurs. Nous ne saurons assez le remercier pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

Nous sommes très heureux de le compter parmi nos juges.

A Monsieur le Professeur REVOL,

dont nous avons suivi l'enseignement. Au cours de notre stage dans son service nous avons pu admirer ses compétences et son dynamisme. Nous voudrions l'assurer de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. PERRIN,
Chirurgien des Hôpitaux.

Nous regrettons que nous n'ayons pas fait notre stage dans son service.
Par nos contacts personnels nous avons pu admirer ses grandes qualités humaines. Nous gardons de bons souvenirs de toute sa famille.
Qu'il veuille s'assurer de nos amitiés.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. THIVOLET,

qui, dès notre arrivée, a organisé nos stages hospitaliers, nous a mis en contact avec nos maîtres des différents services de la faculté de médecine de Lyon.
Nous le remercions de la bienveillance de son accueil.

Au Professeur D. GAUTHERON,
Professeur de biochimie à la faculté des Sciences.

Nous avons suivi avec grand intérêt son enseignement qui a élargi nos connaissances fondamentales.
Elle a de même corrigé les erreurs de notre travail et nous a prodigué ses conseils.
Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ,

Son œuvre pour le développement de l'action sanitaire de notre pays est immense.
Nous profitons de l'occasion pour remercier son Conseil Administratif et tout particulièrement le Directeur Général, Monsieur le Docteur Candau et le Directeur Général adjoint, Monsieur le Docteur Dorolle qui, par leur souci d'améliorer le sort médical de notre pays nous ont fait bénéficier d'une bourse d'études pour achever notre perfectionnement en France.
Nous voudrions qu'ils trouvent dans cette thèse l'hommage de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Médecin Général GALIACY,

dont le souci permanent est penché sur le sort de notre pays.

Qu'il soit ici remercié et assuré de notre respectueuse considération.

A Mademoiselle MERCIER,

Licenciée ès Sciences,

qui a supporté avec le sourire nos débuts maladroits et nous a sans cesse aidé et encouragé.

Nous gardons de bons souvenirs de nos heures de travail passées ensemble.

A tout le personnel du laboratoire, nos remerciements.

A Madame BERGER,

Secrétaire Générale de l'Accueil aux Etudiants Etrangers,

nos remerciements sincères.

A Mademoiselle LUCAS,

Directrice de l'Ecole d'Infirmière et Assistante Sociale Rockfeller,

et Madame LECLANCHER,

Ma femme a été très sensible à la gentillesse avec laquelle elles l'ont accueillie dans leur établissement, et de l'intérêt qu'elles attachent à l'émancipation de la femme noire.
Qu'elles veuillent bien accepter l'expression de notre sincère reconnaissance.

A nos amis Lyonnais PERRET, CHUZEVILLE, COMPTE, JURY, RUBLÉ

Nous voudrions les assurer que nous emporterons de leur ville de meilleurs souvenirs, et que nous continuerons jusque chez nous à être liés par des rapports amicaux.

A Me CHASTEL,

Président du Conseil Administratif de l'Hôpital de Belley.

A M. VÉREL,

Directeur de l'Hôpital.

AUX MÉDECINS DE L'HOPITAL :

Messieurs les Docteurs MICHAUD, SIVAN, DESLOUS, JOUD, DURAND, THOMÉ, BERNARDIN.

Nous avons eu l'occasion d'enrichir nos connaissances cliniques, médicales, obstétricales et chirurgicales dans leur établissement.

Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

AUX RÉVÉRENDES SŒURS DE L'HOPITAL DE BELLEY,

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT,

AUX INFIRMIÈRES,

A TOUT LE PERSONNEL HOSPITALIER.

A M. l'Abbé CORNATON, curé de la paroisse d'Arbignieu,

A mes camarades Congolais de la faculté,

A mes camarades de la faculté de Médecine et de Sciences :
Docteur Pierre LOUISOT, CREACH, Maurice JAY, ARPIN, VALICON.

Aux amis du Congo et de Belgique :

— Le Révérend Père Albert BOUILLON,
Professeur à la faculté de Sciences de l'Université Lovarnium

— Le Révérend Père ALHARY, s. j.

— L. SOYER,
Secrétaire général de l'Institut pour la recherche scientique en Afrique Centrale.

Enfin nous remercions très sincèrement tout le personnel de l'Imprimerie du Bugey qui, dans un temps record, a pu mener à bout l'impression de notre ouvrage.

INTRODUCTION

On attribue le terme d'hémoglobinopathie ou hémoglobinose à l'ensemble des affections ayant pour origine un trouble dans l'élaboration de l'hémoglobine A normale.

Ces affections peuvent être divisées en deux catégories :

— celles qui sont dues à un trouble qualitatif de l'hémoglobine ; c'est le cas de l'hémoglobinose S, de l'hémoglobinose C, de l'hémoglobinose D, de l'hémoglobinose E, etc...

— celles qui sont dues à des troubles quantitatifs avec inhibition de certaines chaînes peptidiques de l'hémoglobine normale ; c'est le cas de la thalassémie.

Les hémoglobinopathies sont transmises héréditairement selon les lois génétiques de Mendel, et se traduisent cliniquement par un syndrome hémolytique d'origine endoérythrocytaire. Le pronostic et l'intensité de ces manifestations varient d'une hémoglobinose à l'autre.

La découverte de ces anomalies par Pauling au moyen de méthodes électrophorétiques a permis de les intégrer **dans le cadre de maladies moléculaires** ouvrant la voie de recherches fructueuses dans des branches diverses, notamment l'hématologie, la biochimie, la biophysique, la génétique, l'anthropologie et la paléontologie génétique chimique.

Ces maladies sont réparties de façon inégale, dans différents endroits du globe et gardent *un caractère plus régional que racial.* En effet, l'hémoglobinose S ou maladie à cellules falciformes, considérée autrefois comme le seul apanage des Noirs d'Afrique (20 à 25%) ou d'Amérique est retrouvée à un pourcentage presque égal dans d'autres régions du globe, notamment la Grèce (où son taux est de 15 à 30%), l'Italie, la Turquie, l'Arabie du Sud et surtout dans le sud de l'Inde où elle atteint un taux élevé de 30%. La thalassémie ou maladie de Gooley prédomine dans la race blanche du Bassin Méditerranéen et en Thailande. L'hémoglobinose H est surtout fréquente en Chine tandis que l'hémoglobinose D est cosmopolite, ses foyers sont retrouvés un peu partout en Inde, en Afrique du Nord, en Amérique, en Angleterre, en Turquie. L'hémoglobinose M Iwate ou la nigrémie héréditaire observée pour la première fois par Horlein et Weber chez les Allemands a été récemment retrouvée au Japon. Mais elles ont toutes un trait commun : **un trouble de l'élaboration de la partie protéique de l'hémoglobine.** Or, en parcourant la carte géographique de ces hémoglobinopathies, on a l'impression que leur zone de prédilection se situe dans les régions du globe où précisément le problème de la carence alimentaire en protéine est dramatique.

Ceci permet de se demander quel rapport il y a entre l'alimentation carencée en protéine et la révélation de l'hémoglobine anormale **dont le pourcentage si élevé dans certaines régions d'Asie et d'Afrique constitue un fléau social,** mais notre étude se bornera seulement à une variante de ces hémoglobinopathies « l'hémoglobinose C ».

Les observations qui sont à la base de cette étude, nous ont été communiquées par Messieurs les Professeurs : Croizat, Guichard, Revol et Monnet de Lyon ;

— Les professeurs : Waitz (Strasbourg) et Thieffry (Paris) ;

— Les professeurs agrégés : Chassagnon (Lyon), R. Gilly (Giens).

— Par messieurs les Docteurs : Josserand et Lafelève (Saint-Etienne), Savoye (Hôpital Saint-Joseph) et Tuefferd (Montbéliard).

Nous les remercions très sincèrement de nous avoir ainsi permis d'élaborer ce travail dans lequel nous envisageons successivement :

Dans une première partie : les problèmes fondamentaux concernant l'hémoglobinose C, et dans une seconde partie l'étude clinique de cette affection basée sur nos cas personnels et ceux que nous avons pu recueillir dans la littérature.

HISTORIQUE

L'histoire des hémoglobinopathies peut se diviser en quatre grandes étapes.

1re étape : de 1910 à 1927

1910 :

J.-B. Herrick (Rush Medical College) décrit chez un noir antillais une anémie particulière où les globules rouges prenaient un aspect falciforme.

1917 :

Emmel découvre que ces hématies falciformes se retrouvent aussi chez certains parents des malades, d'où notion de maladie génotypique.

1927 :

Hahn et Gillepsie démontrent que la falciformation n'apparaît que lorsque les hématies sont privées d'oxygène ; remises en milieu oxygéné, elles reprennent leur forme normale.

2e étape :

1947 :

Neel élabore une théorie génétique et montre qu'il existe des sujets hétérozygotes qui n'ont que la forme latente de la maladie.

3e étape :

1949 :

Pauling, Itano, Singer et Wells intègrent ces maladies dans le cadre de maladies moléculaires en découvrant par des méthodes électrophorétiques la nature de l'hémoglobine anormale de la maladie drépanocytaire, et permettant ainsi la découverte d'autres hémoglobines anormales.

1958 :

Les recherches d'Ingram et Hunt, puis de Schroeder font découvrir les différentes chaînes de la globine permettant une meilleure classification des hémoglobinopathies.

La 4e étape :

On s'efforce de connaître le problème de la répartition géographique des hémoglobinopathies et de leur mode de diffusion à travers le monde,

— et d'établir ensuite le code génétique de la transmission des caractères héréditaires.

L'historique de l'hémoglobinose C en particulier

Les premiers cas d'hémoglobinose « C » ont été découverts en 1950 par Itano et Neel, puis en 1951 par Kaplan et Zuelzer chez des sujets de race noire.

Cette forme était associée à l'hémoglobine « S » de la drépanocytose.

En 1953, Spaet, Alway et Ward décrivent le premier cas homozygote de l'hémoglobinose C.

A la même époque, Amoz Chernoff approfondissant les travaux sur le caractère immunologique des hémoglobines humaines, s'aperçoit que les hémoglobines anormales étaient de mauvais antigènes.

En 1954, L.-W. Diggs, A.-P. Krauss, D.-B. Morrisson et R.D. Rudnichi publient le premier cas d'hémoglobinose « C » homozygote chez un garçon blanc de 16 ans d'origine italienne ; tandis que Karl Singer et Coll rapportent le premier cas d'association Hb C - thalassémie.

En 1955, T.-H. Huissmann et Coll appliquent les méthodes chromatographiques pour le diagnostic des hémoglobines normales et anormales. — A partir de cette époque, des enquêtes sur une grande échelle sont entreprises et plusieurs auteurs essayent de coordonner l'ensemble des données relatives à la connaissance de l'hémoglobinose « C », en particulier son origine et son mode de diffusion à travers le monde. — Paels et Linhart, puis Neel et Coll dressent la première carte géographique des hémoglobinopathies en Afrique Occidentale française.

En 1956, Edington et Lehmann découvrent un grand nombre d'hémoglobinose « C » homozygote dans le nord du Ghana.

En 1959, Cabannes en découvre presque autant en Haute-Volta ; d'où l'idée de l'origine de l'hémoglobinose « C » dans l'Ouest Africain.

En 1958, Hunt, le collaborateur d'Ingram, identifie la structure chimique de l'hémoglobinose « C » par les méthodes d'hydrolyse peptidique et de leur analyse par électrophorèse et chromatographie.

PREMIÈRE PARTIE

Données fondamentales

CHAPITRE 1

STRUCTURE DES HÉMOGLOBINES HUMAINES

L'hémoglobine est une métalloprotéine de la classe des chromoprotéides. Elle est apparentée par analogie de structure aux cytochromes, à la peroxydase, à l'hydrogénase et à la chlorophylle.

Son élaboration chimique résulte comme pour toutes les protéines de l'assemblage de nombreux acides aminés.

Elle présente ainsi une triple structure :

1°) Structure primaire qui nous montre la séquence des différents Acides aminés qui composent la molécule.

2°) Structure secondaire : c'est la forme sous laquelle sont assemblés ces acides aminés.

3°) Structure tertiaire : correspond à leur disposition dans l'espace.

La structure primaire est la mieux connue : l'hémoglobine se présente comme un tétramère polypeptidique composé de quatre chaînes identiques deux à deux, chacune étant munie d'un groupement héminique porteur d'un atome de fer.

Par l'étude de la diffraction aux rayons X, Kendrew et Perutz ont pu préciser une disposition hélicoïdale conforme à l'hypothèse de Pauling. La composition de chaque chaîne est différente d'une hémoglobine à l'autre et constitue pour chacune d'elle la base de sa spécificité, d'où possibilité de différenciation immunologique.

On distingue quatre sortes d'hémoglobine normales :

1) L'hémoglobine A_1
2) L'hémoglobine A_2
3) L'hémoglobine fœtale
4) L'hémoglobine embryonnaire.

L'hémoglobine A_1 prédomine (97% à 99%).

Elle est composée des deux chaînes α et de deux chaînes β.

L'hémoglobine A_2 (1 à 3%) est composée de deux chaînes α et de deux chaînes δ.

L'hémoglobine fœtale est composée de deux chaînes α et de deux chaînes γ.

Les chaînes α, β, γ ont été identifiées tout d'abord par leurs groupements terminaux. (Schrœder et coll). Ingram et Jonxis ont ensuite réussi à distinger par des méthodes chromatographiques la chaîne δ de la chaîne β à laquelle elle ressemble beaucoup. Grâce aux travaux de Braunitzer, de Hill et Königswald, on connaît à présent la disposition des acides aminés constituant ces chaînes.

Chacune de ces quatre variétés de chaînes α, β, γ sera d'après Ingram sous la dépendance de quatre gènes de structure répartis sur deux paires de chromosomes l'un concernant la chaîne α l'autre concernant les chaînes β, γ ou δ.

Un sujet normal élabore quatre types de chaînes.

Les chaînes α sont élaborées toute la vie depuis la période fœtale : elles comprennent 141 acides aminés dont la séquence est actuellement connue : elles entrent dans la structure des hémoglobines A_1, A_2, F.

— Les chaînes β sont composées de 146 acides aminés ; elles ne se trouvent normalement que dans l'hémoglobine A_1, dont elles sont caractéristiques.

— Les chaînes γ sont faites de l'alignement de 146 acides aminés débutant par glycocolle, histidine, phénylalanine. On y trouve de l'isoleucine, absent dans les chaînes β. Elles sont caractéristiques de l'hémoglobine fœtale.

Les chaînes δ sont composées de 146 A.A dont la composition est voisine de celle des chaînes β avec quelques variantes dans l'ordre de répartition. Elles sont caractéristiques de l'hémoglobine A_2.

La formule de l'hémoglobine A_1 s'écrit de la façon suivante :

$$\alpha_2 A \beta_2 A$$

Cette hémoglobine qui est synthétisée dès la 25e semaine de vie embryonnaire, représente à la naissance en moyenne 20% de l'hémoglobine totale, 50% à 3 mois et 90 à 6 mois. Dès 1 an son taux est identique à celui de l'adulte soit de 95 % à 99 %. L'étude de sa solubilité par la technique de relargage a montré son hétérogénéité. Roche et Derrien ont isolé 4 fractions voisines, 0, A_1, A'_2, A''_2 dont on ne sait que peu de choses.

L'isolement par électrophorèse d'une fraction dite A_3 qui migre à pH 8,6 en avant de la fraction A_1 correspond à un phénomène de vieillissement moléculaire.

Les chaînes α et β de cette fraction seraient normales, il n'y aurait qu'une modification dans l'agencement stérique des chaînes β. Les hématies les plus âgées sont aussi les plus riches en hémoglobine A_3 : celle-ci n'existe pas dans les hématies jeunes (Rosa).

L'hémoglobine fœtale ou F se compose de deux chaînes α et de deux chaînes γ ; elle s'écrit :

$$\alpha_2 A \gamma_2 F$$

Elle est abondamment synthétisée pendant la vie embryonnaire ; son taux le plus élevé est atteint entre les 40e et 42e semaines après la conception, soit au moment du terme ou dans les jours qui suivent.

Passé un an, son taux reste stable entre 1 et 2 %.

De même que pour l'Hb adulte, son hétérogénéité apparaît lorsqu'on étudie sa solubilité en milieu alcalin : on a pu décrire ainsi les fractions mineures retrouvées par Karaklis et Fessas par chromatographie.

Sur colonne d'Amberlite, F_2, F_3, et F_4, les composantes mineures, représentant respectivement 10%, 3%, 0,13 à 0,59% du total de l'Hb F. F_2 résulterait de l'association de chaînes α avec des chaînes non encore identifiées. F_3 pourrait ne représenter qu'une modification in vitro de F_1, se combinant avec du glutathion.

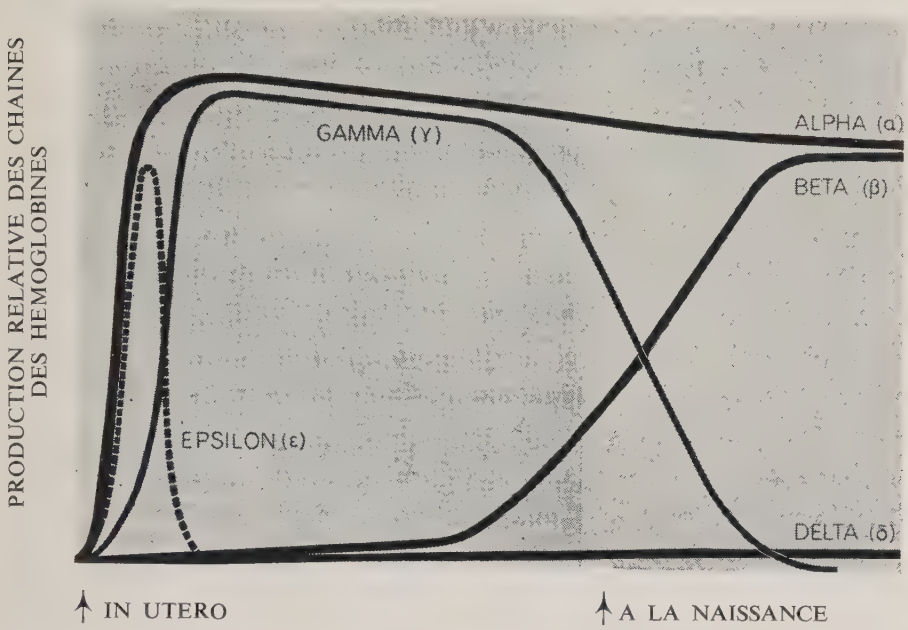
L'hémoglobine A_2 n'est guère synthétisée avant la naissance, son taux normal chez l'adulte est de de 1 à 3%, sa formule s'écrit :

$$\alpha_2 A \delta_2 A_2$$

Tout récemment on vient de décrire un quatrième type d'Hb humain existant seulement par la vie embryonnaire et dont la globine comporte deux chaînes α et deux chaînes ε.

Mais la séquence de la chaîne ε humaine n'est pas encore établie.

Emile Zuckerkandl a présenté l'évolution de ces quatre chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine sous forme d'un schéma que nous reproduisons ci-dessous.



La structure de l'hémoglobinose C

Elle résulte de la mutation d'un gène responsable de la fabrication de la chaîne β ou de l'hémoglobine A normale, et se caractérise sur le plan chimique par la substitution d'un acide aminé : l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β est remplacée par la lysine.

Ainsi la formule de l'hémoglobine C peut s'écrire de la façon suivante :

$$\alpha_2 \ \beta_2^6 \text{ lys}$$

Mais d'après la nouvelle nomenclature adoptée au cours du Xe congrès international d'hématologie de 1964 à Stockholm, elle doit s'écrire :

$$\text{Hb } \alpha_2^1 \beta_2 \text{ C}$$

Le principe biochimique de la synthèse de la Globine

La synthèse de la globine soulève divers problèmes que nous allons rapidement évoquer en trois questions :

1) Comment sont assemblés les Acides Aminés des 4 chaînes polypeptidiques.

Plusieurs mécanismes ont été discutés :

Le premier mécanisme proposé se basait sur l'activité de certains enzymes protéolytiques qui en agissant in vitro provoquent l'enchaînement de quelques A. A. Comme par exemple la pepsine, la trypsine ou chymotrypine, agissant réversiblement.

Ce procédé valable in vitro ne l'est pas in vivo.

Le deuxième mécanisme était basé sur la transpeptidation : Réaction de transfert d'un groupement amino-acide sans hydrolyse intermédiaire.

La partie carboxylée ou aminé d'un peptide peut être ainsi transférée et reliée au groupement approprié d'un autre dipeptide : mécanisme prouvé avec certains enzymesprotélytiques.

2) Accrochage un à un des acides aminés, synthèse du glutation répond à ce genre de processus.

Mais dès 1941, Lipman émet le premier l'hypothèse de la nécessité d'activation de chaque Acide Aminé, précédant l'accrochage et la synthèse. Il postule l'existence d'enzymes capables d'effectuer cette activation et de transporter l'acide aminé ainsi préparé vers un accepteur spécifique. Ces enzymes furent effectivement découverts en 1955 - 1956 par Hoagland et Zamecnick dans la fraction microsomale du foie d'animaux ; et l'accepteur spécifique fut identifié à un type spécial d'A R N intracytoplasmique : c'est un A R N soluble dit A R N de transfert.

Le mécanisme d'activation est le suivant : activation d'Acides Aminés par ces enzymes d'activation précipitant à P H 5 et qui seront transférés sur adenylate en présence d'A T P avec libération de pyrophosphate.

Les adenylates d'acides aminés sont à leur tour transférés sur un accepteur spécifique : l' *Acide ribonucléique* soluble de transfert : l'acide aminé se fixe par une liaison ester sur l'extrémité C.C.A.

Les Acides Aminés ainsi liés aux A R N solubles vont être transportés par ceux-ci sur les ribosomes dont on sait depuis les travaux de Borsock qu'ils sont les centres privilégiés de la synthèse protéique. Là ils attendront l'ordre de synthèse qui naît dans le noyau et apporté aux ribosomes par l'A R N messager pour être intégré dans une place bien déterminée de la chaîne peptidique.

3) Les facteurs qui gouvernent la synthèse des Acides Aminés des chaînes polypeptidiques. Plusieurs étapes ont conduit à la découverte de tous les facteurs qui gouvernent le processus global de la synthèse protéique.

a) Il y a d'abord les travaux génétiques :

1° En 1902, Garrod découvre les erreurs innées du métabolisme.

Les troubles métaboliques (phénylcetonurie, glygognénose, etc.) sont des désordres biochimiques dus à des déficiences enzymatiques et transmis héréditairement.

Cet auteur conclut en 1908 qu'il y a une relation entre les caractères héréditaires et la synthèse enzymatique.

En 1913 : on prouve que la mutation d'un gène mendélien supprime la synthèse d'un système enzymatique d'où la loi : « Un gène = Un enzyme ».

2° Nos connaissances sur la structure des gènes, constitués essentiellement d'A D N, éclairciront le mécanisme responsable de la transmission héréditaire.

b) les travaux cytologiques de Brachet et de Casperson. Vers 1942, ces auteurs cherchaient à préciser le rôle des noyaux dans les cellules et de l'A D N dans ces noyaux.

Ils s'aperçurent que l'A D N était entièrement contenu dans le noyau cellulaire tandis que l'A R N se trouvait surtout dans le cytoplasme et qu'il y avait une relation entre la teneur en A R N du cytoplasme et sa capacité à synthétiser les protéines. Plus un cytoplasme est riche en A R N plus la synthèse protéique est efficace.

Une synthèse protéique qui se fait en absence d'A D N est désordonnée.

Ces auteurs conclurent :

— que l'information génétique dirigeant la synthèse des protéines était contenue dans l'A D N du noyau ;

— que cette information était transmise à une autre molécule intermédiaire qui est l'A R N messager, dont l'existence fut d'abord présumée puis démontrée par Monod et François Gros de l'Institut Pasteur de Paris.

L'A R N messager de l'hémoglobine se trouverait dans les réticulocytes.

Plusieurs expériences l'ont confirmé :

— Lorsqu'on incube une fraction soluble de réticulocytes de cobaye avec des ribosomes de réticulocytes de lapin ou le système inverse, on réalise à la fois des hémoglobines de lapin et de cobaye.

— Si l'on incube des ribosomes de réticulocytes de lapin avec une fraction soluble de réticulocytes humaines, on synthétise à la fois de l'hémoglobine humaine et de l'hémoglobine de lapin.

— Des résultats comparables ont été déterminés par incubation des systèmes mixtes de réticulocytes de lapin et de mouton.

— Cet A R N de réticulocytes, messager spécifique de l'hémoglobine peut être fractionné par ultra centrifugation en gradient de saccharose ; on peut aussi isoler la fraction active qui sédimente aux environs de 10 S, ce qui correspond à la sédimentation d'un A R N ayant la longueur du messager d'une chaîne d'hémoglobine.

Les A R N messagers emporteront avec eux l'information génétique sous forme de code entriplets par la séquence de trois bases sur les quatre qui constituent les nucléotides de l'A D N : adénine, guanine, cytosine, thymine. Mais ils ne quitteront l'A D N que s'ils sont pris en charge par les ribosomes pour la synthèse de la chaîne peptidique.

Cette synthèse exige la présence de guanosine triphosphate (G. T. P.) qui apporte de l'énergie.

Les acides aminés activés s'accrochent un par un à la chaîne peptidique dont la synthèse commence par le premier acide aminé de la Chaîne N terminale. Chaque acide aminé fournit le groupement N H 2 ; et le dernier accroché garde son carboxyl activé sur A R N S. Celui-ci maintient l'acide aminé en bonne place sur le ribosome pour une liaison peptidique ; et c'est cet A R N S qui liant au ribosome l'acide aminé, reconnaît le site.

a a 1 — a a 2 — a a 3 — a a 4 — C O 2 A R N S

Les ribosomes sont des particules isolées avec une constante de sédimentation de 7 O S.

On peut les scinder en deux particules ayant chacune un rôle différent :

— particule 5 O S
— particule 3 O S

1°) *Particule 5 O S a deux sites ;*

— l'un qui sert à maintenir l'acide aminé sous sa forme acyl A R N S.

La liaison acyl A R N S a de l'énergie de l'ordre de 7 000 à 16 000 calories.

Ceci doit suffire pour fournir les 500 à 4 000 calories nécessaires pour créer une liaison peptidique ;

— l'autre site sert à la synthèse ou de fixation de protéine et exige du magnésium et du potassium sans appor td'énergie.

Dès 1962 - 1963 on a vu qu'un seul A R N messager pourrait gouverner des synthèses protéiques sur plusieurs ribosomes à la fois.

Lorqu'ils sont en synthèse active, ils sont réunis par le messager lui-même. Le ribosome est une particule non génétique mais dès que le message A R N m se fixe dessus, il devient génétiquement spécifique.

CROISSANCE DE LA CHAINE PEPTIDIQUE

Chaque fois qu'une liaison peptidique est formée, l'A R N correspondant à l'acide aminé qui donne son C O O H (lié à la protéine) se trouve accroché et éjecté du site. Ce C O O H s'accroche à l'N H 2 de l'acide aminé suivant. La protéine est fixée au ribosome non par le site de biosynthèse mais par le site de fixation d'acide aminé.

Les acides aminés arrivent un par un par un mouvement de translation permettant le passage d'un site à l'autre.

Le triplet non engagé reste solidement fixé sur A R N messager et l'entraîne dans ce mouvement de translation.

Cette synthèse globale se fait en deux minutes pour l'hémoglobine.

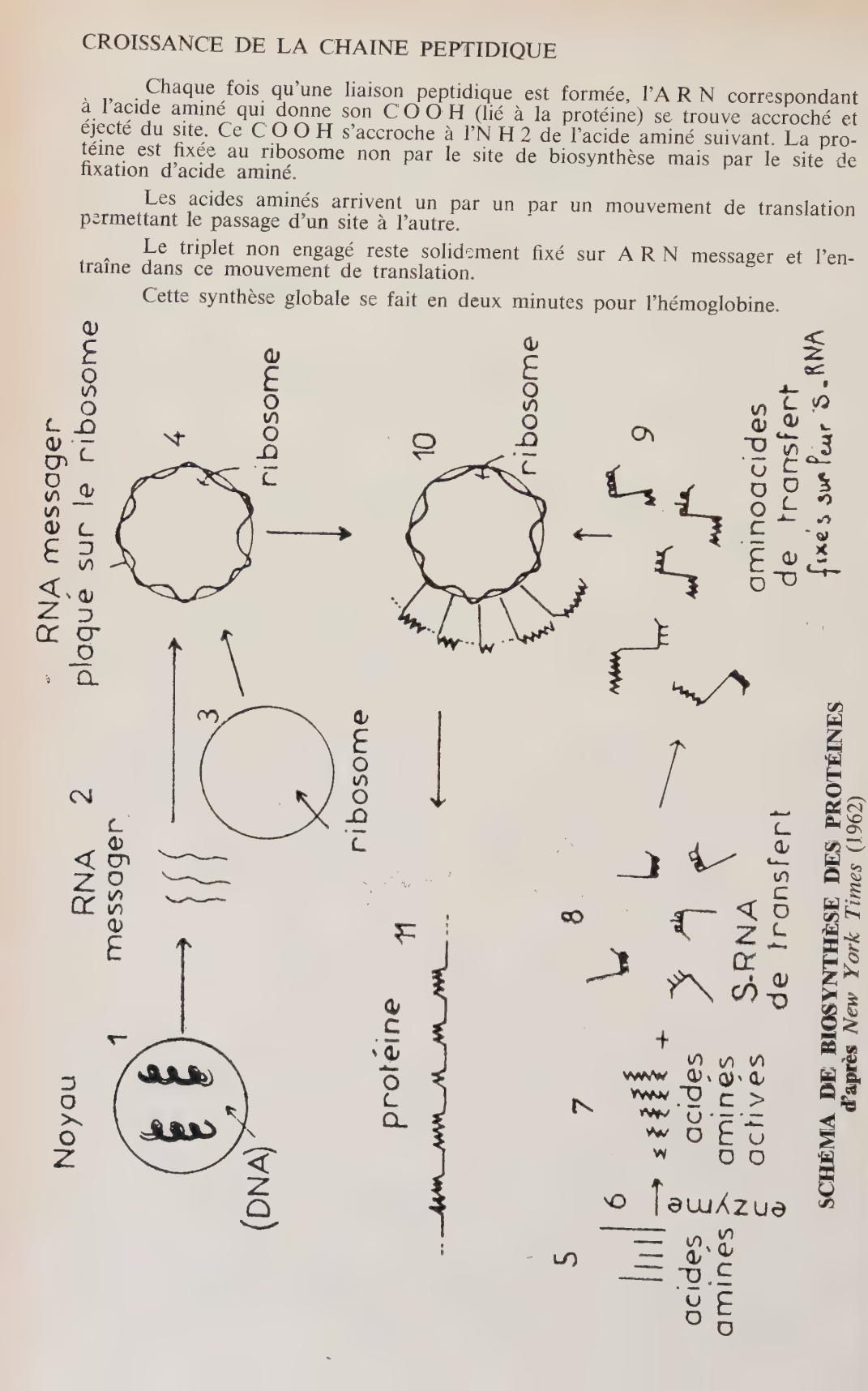


SCHÉMA DE BIOSYNTHÈSE DES PROTÉINES
d'après *New York Times* (1962)

CHAPITRE II

LES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'IDENTIFICATION DE L'HÉMOGLOBINE « C » ET D'AUTRES HÉMOGLOBINES HUMAINES

Elles ont été officialisées au cours de trois réunions internationales : celle de Boston en 1956, celle d'Istambul en 1957, au cours du symposium international du C.I.O.M.S. et celle d'Oxford en 1959, et sont clairement exposées dans la récente revue de la Médecine infantile, par Neimann et Manciaux, à qui nous empruntons de larges extraits.

1) Les méthodes électrophorétiques ;
2) Les méthodes chromatographiques ;
3) Les méthodes de solubilité ;
4) Les méthodes de résistance à la dénaturation alcaline ;
5) Les méthodes spectrophotométriques ;
6) Les méthodes immunologiques ;
7) Les méthodes d'identification d'A. A. terminaux (Chapira et Dreyfus) ;
8) Les méthodes des empreintes ou « Finger Prints » d'Ingram ;
9) Les hybrides moléculaires des hémoglobines.

— I —

LES MÉTHODES ELECTROPHORÉTIQUES

Elles utilisent la migration des hémoglobines sous l'effet d'une différence de potentiel en fonction de leur charge électrique. La nature du milieu et sa composition électrolytique sont de nature à modifier la qualité de la séparation ainsi obtenue, mais non l'ordre de migration. Par contre, les variations de pH du milieu modifient le comportement électrophorétique des différentes molécules d'hémoglobine, selon leur point isoélectrique qui est souvent différent. Si ces méthodes ont permis un grand pas dans l'étude des hémoglobines, elles sont cependant limitées dans leurs applications :

— 1 - Elles ne permettent de séparer que les hémoglobines ayant des charges électriques différentes.

— 2 - Lorsque deux hémoglobines de formule chimique différente possèdent la même charge électrique, elles migrent ensemble. Ainsi la substitution dans une chaîne de la globine, d'un acide aminé par un autre de même charge, ne peut être décelé.

— 3 - La séparation des différentes hémoglobines n'est pas toujours nette et l'empiétement marginal des différentes tâches, ne permet pas un dosage quantitatif précis. L'élution d'une tache en vue de l'étude analytique, est souvent difficile.

Les différentes techniques d'électrophorèse

a) L'électrophorèse de Tiselius en phase libre permet un dosage quantitatif des différentes hémoglobines, mais sa complexité lui a fait préférer les autres techniques.

b) L'électrophorèse sur papier à pH 8,6.

— l'Hb A est celle qui présente la migration la plus rapide ; elle est environ de 6 cm en 6 heures.

— l'Hb F alcalino-résistante présente une migration de 5,5 cm en 6 heures ; elle ne forme jamais de tache distincte de celle de l'Hb adulte.

— l'Hb S se déplace plus lentement que les deux précédentes.

— l'Hb C est parmi les hémoglobines distinctes celle qui est la plus lente. Son déplacement au bout de 6 heures est d'environ 2,5 cm. Elle atteint pratiquement sa position d'équilibre après 2 heures d'électrophorèse.

On peut schématiser cela de la façon suivante :

1) Les hémoglobines plus rapides que A dans l'ordre de mobilité décroissante :

$$+ \; H = I > j > K = N > A = M$$

2) Les hémoglobines plus lentes que A :

$$+ \; A > F \geqslant G > L > S = D > E = A_2 > C$$

— ApH 6,5 (méthode peu utilisée). Toutes les hémoglobines migrent vers la cathode à l'exception de H qui migre vers l'anode et que l'on peut ainsi séparer de I, qui migrait de la même façon que H à pH 8,6.

L'hémoglobine C qui était la plus lente devient la plus rapide. On peut également séparer A et E qui étaient confondues.

c) L'électrophorèse sur gel d'amidon (technique de Smithies, revue par de Gronchy, Chapira, Dreyfus et Rosa) tend à supplanter l'électrophorèse sur papier car ses résultats sont meilleurs. — C'est celle que nous utilisons dans le **laboratoire du Docteur Creyssel.**

A pH 8,6 les séparations sont meilleures que sur papier, en particulier pour A, F et pour la fraction A plus rapide que A_2. C'est la technique qui permet la détection des tares de thalassémies mineures et minimes (J. Rosa), et permet de vérifier la thèse de l'hétérogénéité des hémoglobines après incorporation d'éléments marqués proposés par Chapira, Dreyfus et Kruch, en 1950.

On rend radio-actives des hémoglobines soit au moyen de F^{e59} injecté « in vivo », soit au moyen de C^{14} incorporé « in vitro » par les réticulocytes, et l'on étudiera la radio-activtié des fractions obtenues par des méthodes physiques (Electrophorèse, chromatographie). Une radio-activité inégale dans les fractions obtenues montre l'existence d'Hb essenitelelment différente.

d) L'électrophorèse sur gélose a été mise au point par Robinson, Harrisson et Zuelzer ; elle est utilisée pour bien séparer l'hémoglobine F qui, à pH 6,5 migre bien en avant de A et pour séparer l'Hb D et S qui sont confondues dans les autres techniques.

e) L'électrophorèse en gel d'acylamide à pH 9 - 9,5 permet une bonne séparation dans le même ordre qu'à pH 8,6 ; la lecture photométrique donne des précisions quantitatives intéressantes.

— II —

LES MÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES

L'identification des hémoglobinoses par chromatographie a été découverte en 1903 par le botaniste russe Tswett en décrivant la séparation des constituants d'extraits végétaux par percolation sur une colonne d'absorbant.

Les procédés chromatographiques sont actuellement étendus non seulement aux domaines de la chimie organique ou minérale, mais aussi aux disciplines biologiques et médicales.

Il s'agit d'une méthode de fractionnement par percolation d'un liquide ou d'un gaz sur une matière poreuse ou divisée et qui favorise des échanges répétés entre deux phases, l'une fixe et l'autre mobile, les constituants de la phase mobile se séparant par suite de la différence de leur vitesse de migration.

L'hémoglobine étant une protéine conjuguée et hétérogène, elle présente au sein de sa molécule des différentes fractions dont la vitesse de migration est en fonction de plusieurs facteurs : Ph, point isoélectrique, T°, etc. A la suite de cette différence au sein de constituants l'hémoglobine présente un champ d'action d'étude aisée par chromatographie.

Les premiers essais de séparation chromatographique des hémoglobines ont été faits sur papier dans des solvants organiques par Sansone et Ponder (Minerva Péd. 15 Déc. 1951, p. 753-756). En 1953, Boardman et Partidge réussirent à séparer deux hémoglobines différentes : carboxyhémoglobine fœtale de brebis et de bovin en employant la chromatographie sur colonne avec résine amberlite ICR 50 - XE 64.

Cette méthode fut reprise par T.-H. Huisman, Ph D. et Prins et développée par ces auteurs pour l'isolement de diverses hémoglobines humaines normales et pathologiques (A, B, C, et F). C'est la méthode qui donne les résultats les plus satisfaisants.

— Résultats :

L'ordre de mobilité croissante de haut en bas de la colonne est le suivant :

$$C < L < S = D = G < E < A = j < I < F < H$$

Par cette technique on a pu confirmer l'hétérogénéité de l'Hb F telle que Roche et Derrien l'avaient décrite par la méthode du relargage. Notons qu'ici A et A_2 ont la même mobilité et ne peuvent être séparées.

C'est également par chromatographie à Ph très acide que l'on peut séparer les différentes chaînes de la globine. — De plus **Huisman s'en est servi pour une détermination quantitative des A. A. Dans l'Hb C il y a une quantité accrue de lysine.**

— III —

LES MÉTHODES DE SOLUBILITÉ

Les techniques de solubilité (Itano, Roche et Derrien) permettent d'établir des courbes de solubilité des hémoglobines réduites à Ph constant (6,5) dans des solutions de sels neutres à concentration croissante.

Le tableau comparatif des solubilités pour les hémoglobines réduites est le suivant d'après Chernoff :

A	élevée	G	< A
F	> A	H	basse
S	très basse	I	> A
C	> A	K	< A
D et E	= A	L	= A

Cette technique a permis l'isolement des fractions dénommées O_1, A_1, A_2, A_2''. Elle sépare convenablement Hb S et D qui ont un comportement électrophorétique et chromatographique identique. H et I sont aisément dissociées.

— IV —

LES TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES

(spécialement étudiées par Chernoff, Boivin, etc.)

Une hémoglobine injectée à un animal comme le lapin ne se comporte pas comme un antigène homogène, mais comme un complexe antigénique qui provoque l'apparition de plusieurs sortes de précipitines. Il se trouve qu'un certain nombre de fractions antigéniques sont communes à plusieurs hémoglobines, ce qui réduit beaucoup la spécificité. Par exemple, les hémoglobines A, S, E et C ont des antigènes communs, ce qui ne permet pas de les identifier de cette façon. F et A_2 sont des meilleurs antigènes que A_1 et on a pu préparer des immun-sérums pour les identifier. Ces faits suggèrent que les chaînes α et β sont peu antigéniques, alors que les chaînes γ et δ stimulent mieux les réactions immunitaires (Heller). Le marquage à la fluorescéine des anticorps anti F a permis l'application de la technique de l'immuno-fluorescence à la recherche d'hématies fœtales dans le sang maternel.

— V —

LES MÉTHODES SPECTROPHOTOMÉTRIQUES

Les méthodes spectrophotométriques ont été appliquées par Jonxis et De Visser pour l'identification de l'Hb F ; elles ne permettent pas de distinguer beaucoup d'hémoglobines, nombre d'entre elles ayant des spectres d'absorption identiques. Par contre, c'est à cette méthode que l'on doit l'identification des hémoglobines M caractéristiques de certaines méthémoglobinémies et qui ont la même mobilité électrophorétique que A.

— VI —

LES MÉTHODES DES EMPREINTES OU « FINGER-PRINTS » D'INGRAM

Les méthodes des empreintes ou « Finger Prints » d'Ingram sont celles qui ont permis à Ingram et Hunt de différencier les hémoglobines humaines normales et anormales par le changement de position de certains A. A.

Le principe de la technique

1) Hydrolyse partielle de la globine normale et pathologique par un enzyme protéolytique : *la trypsine* qui a pour propriété de rompre les chaînes peptidiques au niveau des liaisons contenant un résidu d'arginine ou de lysine.

On obtient ainsi les différents fragments de peptides.

2) Ensuite on analyse ces fragments obtenus en les étalant dans une première dimension par électrophorèse sur papier, puis en réalisant une chromatographie sur papier dans la direction perpendiculaire. On obtient deux croquis de peptides ressemblant à deux empreintes digitales. L'un de l'hémoglobine normale et l'autre de l'hémoglobine pathologique.

De cette façon, on peut voir la différence qui existe entre les deux hémoglobines.

L'hémoglobine C ne diffère de l'hémoglobine A que par substitution d'un Acide Aminé : l'acide glutamique est remplacé par la lysine.

3) Puisqu'il y a deux chaînes polypeptidiques, il est intéressant de savoir laquelle des chaînes porte l'altération mutationnelle.

Pour cela la molécule de l'hémoglobine est dénaturée par un détersif : le dodécyle sulfate de sodium.

En prolongeant l'électrophorèse de Tisélius, on parvient à distinguer la chaîne sur laquelle porte la mutation.

Pour l'Hb C cette mutation était portée sur la 6e position de la chaîne β.

— VII —

LES HYBRIDATIONS MOLÉCULAIRES DES HÉMOGLOBINES

Cette technique repose sur la propriété qu'ont les chaînes polypeptidiques alpha et bêta de la globine de se dissocier et de se réassocier lorsqu'on fait varier le pH de la solution. On peut écrire :

$$\alpha 2\ \beta 2 \underset{PH\ 7}{\overset{PH\ 4}{\rightleftharpoons}} \alpha 2 + \beta 2$$

ou encore :

$$\alpha 2\ \beta 2 \underset{PH\ 7}{\overset{PH\ 11}{\rightleftharpoons}} 2\ \alpha\beta$$

Lorsqu'un mélange à parties égales de deux hémoglobines a été dissocié par une variation du pH, la réassociation des chaînes et provenant de chacune d'elles se fait au hasard. Il se constitue ainsi, en plus des molécules d'hémoglobines initiales, des molécules artificielles hybrides que l'on peut secondairement identifier par leurs propriétés électrophorétiques. On utilise pour ces hybridations des hémoglobines marquées au C_{14}, des hémoglobines anormales de composition connue, enfin des hémoglobines de chien.

Plus récemment, il a été prouvé que la fixation du Cr_{51} ne se faisait que sur les chaînes bêta, ce qui permet de les marquer électivement (Pearson). Par exemple, la dissociation des chaînes α' et β' d'une hémoglobine inconnue qu'on étudie avec des chaînes α et β marquées d'une hémoglobine connue marquée au C_{14} peut donner naissance après réassociation à quatre types de molécules :

— α2 β2 et α'2 β'2 qui sont les molécules d'origine

— α2 β'2 et α'2 β2 qui sont les molécules hybrides.

Si, à l'électrophorèse de quatre types théoriques de molécules, on ne trouve qu'une seule hémoglobine nouvelle en plus des deux initiales, c'est qu'une des molécules hybrides est semblable à l'une des hémoglobines initiales, l'autre différente. — Si l'hémoglobine nouvelle, différente des hémoglobines initiales, est de formule α2 β'2 on en déduit que β' est différent de β et α' identique à α. Inversement, si la nouvelle hémoglobine est de formule α'2 β2.

Notons que l'hybridation existe spontanément « in vivo » chez des sujets porteurs de chaînes alpha et bêta anormales à l'état hétérozygote. On trouve chez eux quatre sortes d'hémoglobines.

— VIII —

La diffraction des rayons X sur des cristaux d'hémoglobine a été utilisée par Perutz pour réaliser de véritables histogrammes de la molécule. Grâce à elle, cet auteur a réussi pour la première fois l'analyse tridimentionnelle de l'hémoglobine dont on commence ainsi à connaître la disposition géométrique dans l'espace.

TABLEAU COMPARATIF DES CARACTERES BIOCHIMIQUES ENTRE L'HEMOGLOBINE C ET LES AUTRES HEMOGLOBINES HUMAINES

HÉMOGLOBINE

TECHNIQUES	A	S	C	D	E	F	G	H	I	J
Electrophorèse Mobilité C × 10—5 cm2/Volts Sec. à PH 6,5	2,4	2,9	3,2	2,9	3,05	2,4	—	—	1,7	—
Point isoélectrique de COHb	6,87	7,09	7,30	7,09	7,20	6,98	—	5,60	entre A et H	entre A et I
Mobilité relative sur électrophorèse sur papier à PH 8,6	6	4	2	4	3	5 - 6	5	> 6	> 6	> 6
Chromatographie sur Amberlite IRC 50 C × E 64	1,00	0,75	0,33	0,75	0,90	1,33	0,75	> 1,4	1,2	1,00
Résistance à la dénaturation alcaline.	bas	bas	bas	bas	élevé	basé	bas	bas	bas	bas
Bande Tryptophane en U. V.	2910 A°	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
Groupement SH libres	8	8	8			présente				
Solubilité Co Hb	grande	grande	grande	grande	grande	grande	grande		grande	
Composition Amino Acide		bas ident. A	ident. A lysine + +	ident. A	ident. A	Thréo + + Ser + + Meth + + Isol. + + Tryp. + Prol — Val — Thyr — Hyst —		ident. F		ident. A
Résidus A.A.N terminaux	4-5 Valyl	ident. A	ident. A		ident. A	2 Valyl				
Résidus N. Terminaux avec carboxypeptidase	1 Hist. 1 Tyr.	ident. A	ident. A			ident. A				
Spécificité immunologique	0	0	0			positive				
Solubilité Hb réduite	grande	très petite	grande	grande	grande	grande	—	petite	—	—

CHAPITRE III

LE PROCESSUS DE LA TRANSMISSION DU GÈNE HÉRÉDITAIRE DE LA MALADIE A HÉMOGLOBINE C

Tout être humain naît de la fusion de deux gamètes mâle et femelle.

Le noyau résultant de cette fusion contient 46 chromosomes répartis en 23 paires ; dans chaque paire un de chromosome est d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.

Ces chromosomes sont constitués par des unités biologiques ou gènes ; chaque gêne étant capable d'induire un caractère héréditaire. Par ailleurs, nous savons qu'un gène = un enzyme et que un enzyme est une protéine simple ou conjuguée formée d'une séquence d'acides aminés bien ordonnée.

Nous pouvons donc conclure qu'un gêne = *A D N*, c'est donc l'A D N qui est au niveau des chromosomes.

La structure de sa molécule permet d'entrevoir la façon dont il va assurer la transmission des informations génétiques.

Cette structure a été identifiée par Watson et Crick, selon les données analytiques de Shargraff et les données spectroscopiques de Wilkins et Franklin.

Ces auteurs ont prouvé que la molécule de l'A D N est constituée par deux chaînes parallèles formées d'une double hélice en forme de spirale d'escalier dont la composition est telle que l'ordre des nucléotides d'une chaîne est complémentaire de l'autre chaîne. En analysant cette double chaîne juxtaposée on s'aperçoit que les nucléotides forment la balustrade de l'escalier ; les phosphoriboses sont sur les extrémités et les bases forment la marche.

En faisant le total des différentes bases on voit qu'elles sont appariées en quantités égales de chaque côté de la chaîne.

Lors de la division cellulaire, les chromosomes se dédoublent ; les deux marches de chaque base se séparent, l'escalier se scinde en deux et chaque moitié retrouve dans le milieu qui l'entoure les éléments nécessaires pour reformer un autre escalier. Chacune des chaînes devient un moule qui provoque la formation d'une chaîne complémentaire.

On obtient ainsi deux hélices-filles rigoureusement identiques aux deux hélices-mères :

Par ce procédé les caractères des parents se transmettent à leurs descendants par ce phénomène de replication ou de dédoublement chromosomique.

La production d'une hémoglobine anormale résulte de la mutation d'un gène commandant la synthèse de celle-ci.

Tout facteur qui modifie la constitution d'A D N peut conduire à une mutation d'un gène ; mais l'étude de ces facteurs pouvant modifier la constitution de l'A D N n'est pas sortie du domaine expérimental.

On peut distinguer schématiquement :

— les mutations naturelles ou spontanées qui se produisent au cours de la vie et déterminées par des facteurs tels que la radioa-ctivité ambiante ou cosmique, l'agitation thermique ;

— les mutations provoquées chimiques ou spécifiques.

L'A D N est capable — du moins chez les bactéries — de transmettre des mutations (transformation des pneumocoques, transduction chez les bactériophages).

Il est aussi possible d'obtenir chez E. Coli des mutations par carence en thymine des variétés qui ne savent pas synthétiser cette base (Conghlin et Adelberg, 1956) et chez le bactériophage (Litman et Pardec), d'augmenter le taux de mutation en ajoutant du 5- bromuracile, qui se substitue à la thymine dans la synthèse d'A D N.

En ce qui concerne les hémonoglobinopathies génotypiques humaines, aucun agent mutagène n'a été déterminé avec certitude.

Cependant certains auteurs ont fait intervenir le rôle du plasmodium

falciparum comme facteur de constitution ou de maintien à un taux élevé de certaines hémoglobinopathies, notamment de l'hémoglobinose S (Drépanocytose).

La plupart des hémoglobinopathies surviennent avec une fréquence appréciable et même élevée dans certaines populations et sont extrêmement rares et même absentes dans d'autres.

Bien que de nombreuses variations puissent exister dans la même population, les foyers principaux de concentration paraissent bien différents pour chaque gène. Par exemple, la thalassémie mineure est spécialement fréquente dans la vallée du Pô, la Sardaigne et la Sicile, et devient rare dans le reste de l'Italie.

La drépanocytose se répartit inégalement sur l'ensemble de l'Afrique et atteint son taux le plus élevé au Congo. L'hémoglobinose « C », qui est fréquente dans l'Ouest, est presque totalement absente dans l'Est de l'Afrique.

En 1954, Allison, reprenant une notion antérieurement émise en 1949 par B. Raper et en 1952 par Braine, suggéra que les hétérozygotes falciformes étaient moins sensibles au paludisme que les sujets normaux. C'est ainsi que dans les régions où la malaria est endémique et la mortalité forte, les hétérozygotes avaient de plus grandes chances de survie que les individus normaux. Leur contribution à la génération suivante étant plus importante, le gain relatif de gènes falciformes ainsi produits allait compenser la perte de ces gènes du fait de la forte mortalité par anémie chronique des homozygotes falciformes. Dans les régions sans paludisme, un tel avantage sélectif n'existe pas et la fréquence de gènes sera essentiellement déterminée par celle des mutations qui reste très basse.

Cette hypothèse fut concrétisée par les recherches de Vandepitte et Lambotte-Legrand, basées sur les statistiques recueillies à la clinique pédiatrique de Léopoldville (1949-1956) :

Les accès paludiques simples sont presque aussi fréquents chez les siklémiques (hétérozygotes) que chez les enfants normaux ; par contre, les accès pernicieux cérébraux et l'anémie paludique grave sont bien moins fréquents chez les siklémiques. Aucun décès par malaria n'a été enregistré chez un siklémique. Et les auteurs de conclure que « sans être peut-être le seul avantage des siklémiques, leur moindre mortalité par malaria » (Plasmodium falciparum) pourrait suffire à expliquer en zones hyperendémiques la constitution ou le maintien de taux élevés de drépanocytose.

Deux sortes d'explication ont été données pour rendre compte de cette relative prémunition contre le paludisme des sujets à hémoglobine falciforme :

— l'une suggère que l'hémoglobine en cause est moins bien métabolisée par le parasite que l'hémoglobine normale ;

— l'autre qu'une destruction prématurée du parasite survient par la suite de la baisse de tension d'oxygène génératrice elle-même de falciformation. Le parasite de la malaria utilisant de l'O_2 pour sa croissance ; on pense que cette réduction d'O_2 à l'intérieur de la cellule amènerait à la fois la destruction du parasite et du globule rouge.

L'existence d'une relation entre paludisme et hémoglobinose C a été également évoquée. Les travaux d'Edington et de Laing, effectués dans le nord de Ghana où le gène de l'hémoglobinose C atteint un taux élevé de 20%, ont montré qu'il y avait autant de parasites falciparum chez les individus normaux que chez ceux atteints de l'hémoglobinose C ; et que ceux-ci étaient aussi menacés par les accès pernicieux cérébraux et l'anémie paludique que les sujets normaux.

Donc le gène de l'Hb C n'exerce aucune action protectrice contre la maladie.

PAR CONTRE les sujets atteints d'Hb S + C sont partiellement protégés contre la malaria.

Pour notre part, nous constatons que les hémoglobinopathies s'observent avec prédilection dans les régions du globe où la fréquence du déséquilibre alimentaire avec carence protéique est sévère. Est-ce une simple coïncidence ? La question mériterait d'être posée et étudiée.

CHAPITRE IV

LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE DANS LA MALADIE A HÉMOGLOBINOSE C

INTRODUCTION.

Nos connaissances sur le mécanisme de l'hémolyse dans les hémoglobines anormales en général et dans l'hémoglobinose « C » en particulier résultent des progrès réalisés sur l'étude du globule rouge dans ses différents aspects : aspects cytologiques, physico-chimiques, physiologiques et pathologiques.

Malgré les larges connaissances déjà acquises, certains points restent encore obscurs, et *tous les facteurs qui concourent à l'hémolyse dans l'hémoglobinose « C » ne sont pas encore connus.*

Pour mieux comprendre ce mécanisme, un bref aperçu sur la physiologie de l'hématie est nécessaire, car elle nous permet de dégager certains facteurs susceptibles d'être incriminés dans la destruction exagérée du globule rouge.

A) L'HÉMATIE NORMALE ET SON MÉTABOLISME

Le globule rouge, cette petite cellule qui a l'apparence d'un disque arrondi, biconcave de teinte jaune éosinophile, a une vie propre dont la durée est limitée à 120 jours.

Elle est produite dans la moelle osseuse. Comme toutes les cellules vivantes, elle a la faculté d'absorber des substances du milieu extérieur indispensables à son existence et d'en rejeter d'autres qui ne sont plus nécessaires à son activité.

Il y a donc lieu de penser que le globule rouge a une surface extérieure, qui lui sert à la fois de filtre et de barrière, et un milieu intérieur.

Sa surface extérieure a une structure chimique complexe, mais bien organisée ; elle comprend une membrane, appelée *stroma,* constituée par un complexe de couche lipido-protidique dont l'épaisseur donne à la cellule une structure solide et cohérente.

La couche lipidique serait de 10 à 12 % du poids sec du stroma globulaire. Par contre, *la couche protéique constitue 40 à 60 % de la surface globulaire.* Il s'agirait d'une globine différente de celle de l'hémoglobine riche en arginine et pauvre en lysine.

Winkler et Bungenberg de Jong (1941), se basant sur les mesures de vitesse de migration électrique des hématies en suspension dans des solutions salines diverses, décrivaient 7 couches en allant de l'extérieur à l'intérieur du globule rouge : les phosphatides et cholestérol, les ions Ca, les ions de la choline, les groupements anioniques de la stromatine et les pôles terminaux de l'hémoglobine. Cette structure fut modifiée quelque peu par Ponder en ce qui concerne seulement la disposition de ses constituants.

En effet, Ponder aussi bien que la plupart des Auteurs pensent que les molécules protéiques sont placées tangentiellement comme si elles étaient destinées à envelopper la cellule ; et, pour employer l'expression de Laurence E. Joung, comme une ficelle autour d'un ballon.

-- Le milieu intérieur de l'hématie est occupé spécialement par le pigment respiratoire, l'hémoglobine ; 95 % du poids sec total, dont le rôle principal est le transport de l'O_2 vers les tissus et les poumons.

— L'une des particularités du globule rouge est que sa surface est perméable à différentes substances organiques et anorganiques indispensables à sa maturation. — La découverte du glucose dans l'hématie, prouvée par les études d'affinité structurale et cinétique, est une preuve de l'existence vraie de son métabolisme. Le glucose va être dégradé au cours de la glycolyse et transformée en énergie nécessaire aux cellules érythrocytaires. On a isolé des globules rouges à maturité tous les intermédiaires chimiques et agents phosphorylants de la glycolyse anaérobie. L'énergie nécessaire fournie aux globules rouges pour sa maturation provient de cette voie de la glycolyse anaérobique catalysée par tous les enzymes du cycle d'Embden Meyerhof. Cette voie représente à peu près 90 % de l'énergie.

La deuxième voie d'énergie est la voie des pentoses que nous devons aux travaux de Warburg, de Dickens et Lipman. Cette voie fait intervenir des enzymes très importants pour l'hématie, notamment le *glucose 6 phosphate déshydrogénase*. L'oxydation du glocuse par la voie des pentoses n'a lieu que lorsque l'organisme a besoin d'un accepteur d'hydrogène : nicotinamide-adémine-dinucléotide phosphate pour les nombreux processus de synthèse, notamment les acides gras, le cholestérol, les acides nucléiques.

Elle ne sert de fabrication d'énergie nécessaire à la maturation de l'érythrocyte que dans 10 % par réoxydation de N A D H dans la chaîne respiratoire.

L'énergie fournie à l'hématie au cours de sa maturation va servir à plusieurs choses :

— au maintien de la cohésion entre la surface extérieure et intérieure de l'hématie ;

— au rôle du transport de l'O_2 par l'Hb au niveau des tissus et poumons ;

— à la formation interglobulaire de composés riches en énergie (A T P, D P N, D P N H) ;

— et surtout au transfert des électrolytes des anions et des cations, du milieu extérieur au milieu intérieur.

L'autre particularité est que l'hématie renferme plus de potassium (300 mg/l) que de sodium (200 mg/l). Ces anions entrent dans le globule rouge et en sortent d'une façon continue.

Ponder a conçu pour le transit des ions K et Na à l'intérieur de l'hématie le mécanisme suivant :

« A la surface de l'hématie, K et Na s'associent à un transporteur. Le complexe transporteur K se dirige vers l'intérieur de l'hématie, alors que le complexe-transporteur en sort. Ce processus implique un apport énergétique fourni par la glycolyse avec ou sans participation associée de la respiration cellulaire, mais certainement avec intervention d'A T P.

Dans le sang circulant le mouvement des cations s'effectuerait à la fois dans un sens de gradient de diffusion et contre ceux-ci. Il pourrait donc y avoir à la fois un processus actif et passif. »

D'autre part, il existe une relation entre acides aminés et équilibre des ions. Ce sont eux qui entraînent des échanges entre K et Na cellulaire et extracellulaire. La prise en charge des acides aminés par les surfaces cellulaires est en rapport direct avec leur teneur en ions K et Na (Kiggs J.) et des modifications dans l'intensité de fixation des acides aminés à la surface cellulaire ont des conséquences métaboliques considérables, puisque dans bien des cas les fonctions mêmes d'un tissu dépendent de sa capacité à fixer les acides aminés.

En conclusion :

Pour arriver à maturation, l'hématie puise son énergie de la glycolyse sous l'influence de mécanismes enzymatiques et par transformation de l'A D P en A T P. Ses différents constituants doivent être maintenus en parfait équilibre tant du point de vue structural que du point de vue métabolique.

B) L'HÉMATIE DANS LES HÉMOGLOBINOPATHIES

Les expériences basées sur l'étude de la survie des hématies transfusées et mesurées selon les méthodes isotopiques ont démontré que les globules rouges du malade atteints d'hémoglobinose, transfusés à un individu normal, ne survivent pas plus longtemps que chez le malade lui-même. Par contre, les hématies normales transfusées à ce malade survivent normalement.

Ces expériences ont fait dégager un principe fondamental de base pour la pathogénie des hémoglobinopathies héréditaires. Elles ont clairement montré que la cause du raccourcissement de la vie des hématies était due essentiellement au trouble intrinsèque de l'hématie.

1° Rôle de l'anomalie de l'Hb anormale.

a) Hunt, le collaborateur d'Ingram, avait démontré en 1958 que le trouble de l'élaboration de l'hémoglobine résultait d'un échange d'A A par effet de mutation génétique. L'acide glutamique en position 6 de la chaîne β était remplacé par une autre, la lysine. La mutation de cet AA à caractère acide et son remplacement par un autre à caractère basique entraîne une modification de la charge électrique, bouleversant ainsi tout le comportement de la molécule ; ceci ayant pour effet la réduction de la solubilité de l'hémoglobine, l'augmentation de la viscosité et l'accroissement de la fragilité mécanique des hématies.

b) Murayama, le troisième collaborateur d'Ingram, a démontré que la distance intra-atomique entre deux paires d'atomes de sulfure dans l'hémoglobine A était formée de façon à favoriser dans les conditions expérimentales la liaison de six molécules de mercure entre elles pour la formation des groupements mercaptans. Tandis que dans les conditions expérimentales similaires la molécule d'hémoglobinose C liait huit molécules de mercure (à la place de 6). Ceci suggérait que l'orientation des groupements sulfhydryles était différente entre les surfaces de l'hémoglobine A normale et l'Hb C.

c) Scheimberg.

Selon I.-H. Scheinberg : la molécule d'Hb C renfermerait 6 fois moins de groupements carboxyls libres que l'hémoglobine normale qui en aurait 2 à 4 fois plus que l'Hb S.

d) En 1955, Diggs, Krauss, Morrisson et Rudnicki apportent une évidence de la désagrégation des hématies par réduction de la solubilité de l'hémoglobine au cours de la maladie à hémoglobinose C. Ils rapportent l'observation d'un malade atteint de la maladie à Hb C homozygote présentant des cristaux intra-érythrocytaires (après splénectomie), espèces d'objets allongés et hexagonaux ayant des bouts pointus ou ronds. Cette curieuse constatation sera confirmée une année plus tard par Thorup et coll. et récemment par Diggs et coll. sur les malades atteints d'Hb S-C.

— Nous l'avons également observé chez l'un de nos malades sur l'étude « in vitro » des globules rouges après splénectomie. Ce phénomène de cristallisation de l'hémoglobine dans les érythrocytes distend leur membrane et l'expose à l'hémolyse.

e) Tout récemment, Murayama, étudiant le mécanisme du sikling a fait remarquer que les solutions concentrées de l'hémoglobine S désoxygénée se gélifient à 38°, alors qu'elles restent liquide à 0°. Cette découverte suggère que la conformation intra-moléculaire change avec les conditions de température du milieu. Ce changement intramoléculaire a été confirmé par des mesures de l'amplitude de la dispersion rotatoire qui ont montré que cette amplitude était beaucoup plus grande à l'état de gel qu'à l'état liquide.

Ceci permet de conclure que l'Hb S change de structure par cyclisation du groupement valyl N terminal et du groupement amine de la thréonyl par intermédiaire du pont hydrogène. La formation de la structure de la partie terminale de l'hémoglobine provoque un entassement de ses molécules le long d'un champ rectiligne responsable de la siklisation des hématies.

Murayama a en outre fait remarquer que la désiklisation pouvait être obtenue en exposant ces hématies siklées au gaz propane : il y a formation de liens solides hydrophobes entre le gaz propane et le valyl dans la première et la sixième position de la chaîne β. La liaison interne de ces deux résidus (Vander Waals force) semble responsable pour la formation de la structure terminale en cercle, la réaction pour le sikling étant brisée par l'interraction hydrophobe plus forte de ce valyl avec le propane.

Mais Murayama ne nous explique pas comment l'entassement des molécules s'effectue dans les conditions de désoxygénation. Une explication a pu être donnée par Muirhead et Perutz qui ont trouvé par les méthodes cristalloradiographiques que la distance entre le groupement hème des chaînes β dans l'oxyhémoglobine de cheval était de $7_{U}A^{\circ}$ plus petite que dans l'hémoglobine réduite humaine et ils conclurent que cette différence dans le comportement moléculaire était due à la présence de l'oxygénation.

La découverte de Murayama sur le phénomène sikling nous suggère qu'un mécanisme similaire, mais avec des conséquences moins prononcées, pourrait être à la base de la formation des cristaux intra-érythrocytaires observés par Diggs et coll., puis par Thorup et coll. et que nous avons retrouvé sur un de nos malades splénectomisé ; on peut expliquer aussi la gravité de manifestations cliniques observées au cours de l'association Hb S-C par le phénomène d'interaction moléculaire. Mais ni Murayama, ni Muirhead et Perutz, ni Diggs et coll. ne nous expliquent pas non plus pourquoi ces cristaux se forment-ils spécialement après splénectomie.

2° Le rôle du stroma érythrocytaire.

Les anomalies de l'hémoglobine sont-elles les seuls facteurs responsables à la fois de l'hémolyse et de la dystrophie globulaire ?

On entend par dystrophie globulaire tout changement globulaire soit de la forme, soit de la taille, ou même de la résistance, et on incrimine dans ce chapitre les cellules cibles et leptocytes, l'anisocytose, lapoïkilocytose, l'anulocytose, l'acantocytose et la macrocytose, formes couramuent rencontrées sur des lames de sang des gens atteints d'Hb C ou Hb S-C.

L'anomalie de l'hémoglobine seule ne paraît pas suffisante pour expliquer ces altérations érythrocytaires.

D'autres facteurs ont été évoqués par plusieurs auteurs :

— Karl Singer et Azerne Chapman suggèrent l'existence d'anomalies du stroma globulaire dans l'hémoglobinose C.

— E. D. Thomas, A.-G. Motulsty et D.-W. Walters pensent à l'association d'anomalies chimiques non identifiées, dans les cellules et dans le stroma, et considèrent le mécanisme de la destruction des hématies comme étant à la fois dyspoïétique et hémolytique.

— Cabannes et Coll ont montré que les hémoglobines normales du chameau et de certains oiseaux (poulet, pintade, canard) ont la même migration électrophorétique que l'Hb C, alors que les hématies normales de ces animaux sont toutes érythrocytaires.

Donc, concluent-ils, les malformations globulaires génétiques sont vraisemblablement complexes ; elles doivent porter non seulement sur la pigmentogénèse mais probablement sur la texture biochimique des hématies.

— E. Ponder incrimine la participation des substances lipido-protidiques des couches moléculaires externes de l'érythrocyte qui paraissent régler en partie les échanges osmotiques au niveau de leur ultrastructure.

— Ingram lui-même qui découvrit la structure des hémoglobines anor-

males admet que cette différence de structure n'explique pas seule le phénomène de falciformation par exemple.

— Pour Lehmann, il est possible que dans les hémoglobinopathies, la diminution de cette durée de vie des hématies soit la conséquence directe et exclusive d'une carence en hémoglobine A. Si elle présente quelque avantage du point de vue pratique, cette simplification du problème n'en paraît pas justifiée pour autant.

Nos connaissances relatives à la molécule d'hémoglobine et à sa synthèse se sont développées à un tel point que nous avons trop tendance à négliger le stroma érythrocytaire.

— Tout récemment Allison et Coll. ont découvert dans les globules rouges de malades atteints de sphérocytose héréditaire une déficience de la couche lipidique en cérébrosides et phospholipides.

Cette découverte est d'une grande importance car elle ouvre des nouvelles voies de recherche dans l'analyse systématique de la couche lipido-protidique du stroma globulaire.

EN DÉFINITIVE : il ressort de cette étude que la plupart des auteurs sont d'accord pour attribuer à l'hémoglobine anormale la responsabilité du caractère hémolytique.

Cependant ils incriminent la coexistence d'autres anomalies qui seraient localisées dans la couche lipidoprotidique du stroma ; mais que nos moyens actuels d'investigation ne permettent pas de préciser.

Il est possible qu'il y ait des anomalies au niveau de la couche lipoprotéique de la membrane ; ces anomalies seraient dues à des modifications de l'A°D N génétique mais à un niveau différent de l'A D N qui provoque l'anomalie de l'hémoglobine. D'autre part le fait que l'hémoglobine contenue dans l'hématie ne fixe plus l'oxygène peut fragiliser la membrane érythrocytaire.

c) Les enzymes.

Toute la vie du globule rouge et son maintien dans le sang circulant est liée en grande partie à l'énergie que lui fournit la glycolyse. Cette glycolyse est catalysée par tout un système enzymatique. On a isolé dans l'hématie plus de 40 enzymes. L'identification de ces enzymes sur le plan de diagnostic commence à entrer peu à peu dans la pratique courante.

Certains laboratoires spécialisés sont en mesure d'en isoler la plupart ; mais le rôle spécifique qui revient à chacun n'est pas encore tout à fait établi.

En 1954, Dern, Alving et Beutler ont établi que l'anémie hémolytique déterminée par certaines drogues, notamment la primaquine, était due à la déficience enzymatique des hématies, spécialement des hématies les plus âgées de la population cellulaire.

En 1956, Carson et Alving démontrent que cette déficience affectait spécialement le glucose 6 phosphate déshydrogénase.

La déficience en glucose 6 phosphate déshydrogénase est à la fois héréditaire et raciale.

Elle est couramment rencontrée dans la race noire, mais aussi dans la race blanche du bassin méditerranéen et dans la race juive. Elle s'exprime plus volontiers chez le sexe masculin et transmise par le sexe féminin. Le Dr Lambotte du service de pédiatrie de Léopoldville (actuellement professeur à l'Université d'Elisabethville) a fait remarquer que cette déficience existe chez environ 12% d'individus congolais du sexe masculin.

Chapira et coll. au cours d'une enquête sur 1550 individus a découvert 5 cas d'Hb C parmi lesquels un avait une déficience enzymatique en glucose 6 phosphate déshydrogénase révélée à la suite d'une ingestion de la primaquine.

Il paraît donc s'agir d'une simple coïncidence entre anomalies de l'hémoglobine et perturbation du mécanisme enzymatique, mais l'étude de telle association n'en présente pas moins l'intérêt considérable et mériterait d'être étudiée beaucoup plus systématiquement.

CHAPITRE V

LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE L'HÉMOGLOBINOSE C ET LE PROBLÈME DE SA DIFFUSION A TRAVERS LE MONDE

La répartition géographique de l'hémoglobinose C et le problème de sa diffusion sont la résultante de travaux de plusieurs chercheurs ayant pour objectif de coordonner l'ensemble des données se rapportant à l'origine du gène responsable de la maladie à hémoglobine C. Nos connaissances concernant sa diffusion résultent de grandes enquêtes faites sur une grande échelle de population à travers le monde.

Les enquêtes de Neel et collaborateurs en Afrique Occidentale Française, celles d'Edington et Lehmann et Allison dans l'ouest de l'Afrique Anglaise, celles de Cabannes en Algérie et en Haute-Volta, celles de Vandepitte au Congo, de Gouttas et Chorémi en Grèce, de Silvestroni et Bianco en Italie, de Chapira et collaborateurs au Sud-Vietnam.

Enfin les nombreuses publications Américaines ont contribué à la compréhension de ce problème. Presque tous les chercheurs reconnaissent actuellement que l'Ouest-Africain, spécialement **le nord du Ghana serait le centre d'où est né le gène de l'hémoglobinose C.**

Son mode de diffusion à travers les territoires voisins et lointains serait du type ambulant et de caractère hautement sélectif, par conséquent très récent. (Neel). L'affection se serait répandue hors de son lieu d'origine par suite de mariages entre les différents groupes tribaux dans la période de guerre intertribale, du commerce avec les pays voisins et de la pratique de l'esclavage.

Cette hypothèse est confirmée par des statistiques établies et par le rôle historique qu'a joué l'Ouest-Africain dans l'histoire de l'immigration humaine.

Le Ghana, ce beau petit pays de 204 000 km², fut autrefois un vaste empire noir qui existait depuis le IVe siècle sous le règne de son chef : **Ghana** et s'étendait de l'Atlantique à la région des lacs situés à l'ouest de Tombouctou et des régions aurifères au sud du Sahara où régnaient les Berbères.

Sa capitale se situait dans le Hodh à 300 km au nord de Bamako ; elle fut à la fois une ville commerciale et politique dont le mode d'organisation était essentiellement clanique et tribale.

Au XIe siècle, les Arabes, spécialement les Almoravides le forcèrent à embrasser l'Islamisme qui s'étendra d'ailleurs à plusieurs régions noires dépendantes du Ghana : le Mali, le Haut-Niger, etc... Les guerres intérieures intertribales fréquentes obligeront souvent les dirigeants ghanéens à changer de tribus ou à les perdre. Des empires voisins vainqueurs recevront des captifs qui seront intégrés en principe dans les familles villageoises au même titre que tous les citoyens.

Au début du XIVe siècle, l'empire Ghanéen sera déchu et remplacé par celui du Mali. Celui-ci établira les échanges fructueux avec le Sahara où les Berbères et commerçants noirs tiennent bonne place.

L'empire du Mali toujours à la suite des guerres intertribales cédera place à celui du Gao qui s'étendra enfin jusqu'à la Vallée du Niger. Ainsi pendant plusieurs siècles et au cours des rivalités politiques plusieurs peuples se sont déplacés d'ouest en est et les captifs de guerre devenaient des citoyens à part entière au bout de quelques années.

Aux environs de 1492, les premiers Européens (explorateurs Portugais) débarquent sur l'ouest Africain, précisément à Lagos. Ils construisent les premières forteresses à Ugwato et à Warri, dont le but principal était **la traite des esclaves** et la recherche de l'or. Le Ghana qui fut déjà reconnu par les Arabes au XIe siècle comme la côte de l'or, tomba première victime de ce curieux commerce.

Certains marchés esclavagistes établis par les Portugais restent encore connus dans l'histoire : tel le marché esclavagiste de Cordova, de Séville ou de Lisbonne. Tout au long de ce siècle les Portugais procèdent à la reconnaissance des côtes africaines, s'avançant sans cesse plus au sud, utilisant le quadrant et l'astrolabe au lieu de se diriger à l'estime.

Les explorateurs Portugais reconnaissent tour à tour la côte de Guinée, puis le Cap de Bonne-Espérance (1488) qu'ils contournent enfin pour atteindre l'Inde. (Vasco de Gama, 1497 - 1498). Ils fondent la forteresse de Mina (Côte de l'Or) et finissent par détourner du monde Arabe l'or des placers du Sud, se faisant ainsi les intermédiaires maritimes entre l'Afrique du Nord et l'Afrique Noire, allant vendre au Cap Vert et au-delà les marchandises jadis importées du Maghreb.

Le trafic humain s'étendit ainsi et progressivement surtout le long de la côte et dura jusqu'au XIIIe siècle. Du Sénégal à l'Angola, les comptoirs de traite et les entrepôts protégés par les forts des compagnies privilégiées se multiplièrent.

Le Sénégal fut surtout domaine français : Hollandais et Anglais se disputèrent la Côte de l'Or.

Le Bénin où opéraient Portugais, Anglais et Français fournit au XVIIe siècle et au début du XVIIIe siècle la grosse masse des esclaves. Le Congo et l'Angola furent les gros fournisseurs dans la seconde moitié du XVIIIe siècle. Les esclaves capturés furent torturés, assassinés, et ceux qui résistaient étaient ramenés vers un nouveau monde que Christophe Colomb venait de découvrir (1492) pour servir de main-d'œuvre et de serviteurs à la place des Indiens autochtones du pays qui se mouraient de sévices et d'épidémies.

Ainsi, pendant trois siècles, Portugais, Anglais, Français, Hollandais s'adonnèrent au commerce des esclaves avec acharnement ; et la côte de l'Ouest-Africain devenait pour ces genres d'expéditions « **la côte des esclaves** » nom donné durant longtemps aux rivages du Golfe de Guinée.

Ces esclaves furent acheminés dans toute l'Amérique : dans les îles Caraïbes, à Trinidad, à la Jamaïque, à Saint-Domingue, à Curaçao, à Cuba, à Porto-Rico, etc...

En Afrique la traite eût pour conséquences immédiates la désagrégation des vieux empires africains qui n'ont plus, à l'heure actuelle leur aspect original d'autrefois.

La découverte de l'hémoglobinose C dans une famille noire américaine par Itano suggéra aux auteurs l'idée de rechercher son ilôt principal en Afrique. On peut dire qu'il y a trois régions dans le monde où l'hémoglobinose C a été trouvée en pourcentage relativement important.

* **La première région :** C'est l'ouest de l'Afrique, **spcialement le Ghana :** où l'on trouve :

— 20% d'hémoglobinose C dans la partie nord (Alison et Lehmann) ;

— 10% dans la partie sud (Edington et Lehmann).

Ce pourcentage baisse progressivement au fur et à mesure qu'on s'éloigne du Ghana. Par exemple : dans l'est du Ghana on trouve 3,9% d'hémoglobinose C.

Au delà du fleuve Niger, l'hémoglobinose C était absente. A la suite de ces constatations, Garlick et Barnickat (1957) considéraient le fleuve Niger comme étant une barrière pour le développement de l'hémoglobinose C. Le nord du Ghana est bordé par la République Voltaïque où Cabannes trouva une incidence **de 18% d'hémoglobinose C.**

Dans l'ouest du Ghana :

Livingestone (1956) a trouvé :

— 0,7% dans le Libéria ;
— 5 % en Sierra Leone (Alison) ;
— 1,8% en Gambie (Alison).

On a également trouvé de l'hémoglobinose C en Côte-d'Ivoire et en Guinée française et portugaise, mais nous n'avons pas de statistiques.

Dans l'est du Ghana :

— 5,3% d'hémoglobinose C en Nigéria (Edington et Lehmann).

L'hémoglobinose C est absente dans l'est de l'Afrique (Lehmann).

Un cas d'hémoglobinose C a été découverte au Congo par Vandepitte, chez un sujet d'origine de Cabinda Portugais.

* **La deuxième région** où l'on a rencontré l'hémoglobinose C est l'Afrique du Nord, spécialement l'**Algérie** où Cabannes a trouvé une incidence de 2,8% de la population atteinte d'hémoglobinose C. Il a attribué la diffusion de la tare aux invasions historiques, dont la première fut noire ou paléonègre, par le nord-est de l'Afrique après laquelle se sont greffées trois invasions blanches successives :

a — Les Chamites qui avec les noirs ont donné naissance à une race éthiopienne et une race Nilotique. Ils occupèrent surtout l'est de l'Afrique empiétant par la zone occidentale.

b — Les Hamites ou potoverbères. Devant cette invasion, certains paléonégritiques réfractaires se seraient groupés dans des zones refuges dont le plateau Voltaïque.

c — Les Sémites ou Arabes qui traversèrent l'Afrique de l'est en ouest (Cabannes).

* **La troisième région** où l'hémoglobinose C a été également rencontrée est l'Amérique centrale et du sud.

D'après les statistiques de Smith et Conley, datant de 1953, le pourcentage d'hémoglobinose C serait de 2,4 % chez les noirs d'Amérique.

Les enquêtes de Van Der Sar ont permis d'établir des statistiques dans certaines régions d'Amérique latine :

— Curaçao : 5,8% d'Hb C contre 6,5% d'Hb S ;
— Puerto Rico : 1,3 Hb C contre 4,8 % Hb S ;
— Jamaïca : 3,1% Hb C contre 10,9% Hb S ;
— La Martinique : 4,9% Hb C contre 9,3% Hb S ;
— La Guadeloupe : Hb C contre 6,5% Hb S.

En dehors de ces trois régions officiellement reconnues, et ayant pour centre de diffusion le Ghana, certains cas d'hémoglobinose C découverts ailleurs posent des problèmes génétiques et anthropologiques. Par exemple : les cas d'hémoglobinose C découverts chez des sujets de race blanche, d'origine italienne, hollandaise, grecque ou anglaise permettent de nous demander s'il n'existe pas d'autres foyers d'hémoglobinose C ailleurs que dans l'ouest de l'Afrique. Récemment une vingtaine de cas d'hémoglobinose S-C ont été trouvés dans les Indes Orientales et un cas d'hémoglobinose C a été trouvé chez une jeune fille chinoise au Sud-Vietnam par G. Chapira.

Quel rapport y a-t-il entre ces différents cas d'hémoglobinose C découverts sporadiquement en dehors du foyer principal qu'est le Ghana ?

D'autre part, à quelle époque précise est apparu le gène de l'hémoglobinose C au Ghana ? Est-il né à l'époque pithécanthropienne de l'homme préhistorique d'Arambourg ? Dans ce cas, il serait vraiment d'origine africaine. Ou bien est-il né lors des invasions du pays par les étrangers, notamment par les Arabes vers le 8e siècle ? Dans ce cas, l'origine de l'hémoglobinose C rallierait

la thèse de ceux qui soutiennent que les hémoglobinopathies sont d'origine asiatique, et qu'elles seraient le fruit d'implantation en Amérique, en Afrique et ailleurs.

Cette hypothèse semble moins probable pour le gène de la maladie à hémoglobinose C, étant donné qu'il n'a pas été trouvé dans les pays arabes ou asiatiques, à part quelques cas sporadiques. En tout cas, de nouvelles découvertes paléontologiques pourraient tout remettre en cause en ce qui concerne l'origine du gêne de l'hémoglobinose C.

D'autant plus que les enquêtes faites jusqu'à présent sont encore insuffisantes et n'ont pas touché la majorité de la race africaine qui aurait une origine éthnique commune.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE DE L'HÉMOGLOBINOSE C

Notre étude repose d'une part sur les sept observations personnelles recueillies dans divers services hospitaliers et d'autre part sur les cas d'hémoglobinose C réunis dans la littérature et que nous rapportons pour les formes homozygotes dans un tableau récapitulatif.

A la lumière de ce document, nous essaierons de faire le point sur les manifestations cliniques et biologiques de l'hémoglobinose C, dans ses différents aspects, homozygote, hétérozygotes et double hétérozygote.

CHAPITRE I : **Observations personnelles**

CAS N° 1 : **Hémoglobinose C hétérozygote.**

Al... Nordine (obs. 8 921), né le 14 Juillet 1960.

Troisième enfant mâle d'une famille de Nord-Africains, originaire de la région d'Oran. Les deux premiers enfants, deux garçons de 11 et 3 ans sont en bonne santé.

Pour Nordine, accouchement normal, poids de naissance : 3,200 kg.

L'enfant effectua plusieurs séjours dans le service en Septembre 1960 pour troubles dyspeptiques banaux ; début Octobre 1960, pour gastro-entérite d'intensité moyenne à Escherichia coli 127 B 8 ; début Novembre 1960, pour kyste du cordon, qui fut excise dans le service du Professeur agrégé J. Marion. Il rentre chez lui en bon état le 9 Novembre 1960.

Il revient le 5 Janvier 1961, adressé pour pharyngite banale, avec température à 38°5. Celle-ci sera rapidement résolutive. Il existe une hypotrophie légère avec un poids de 6,700 kg à 5 mois 21 jours, et un rachitisme discret comportant chapelet costal. La pâleur de l'enfant est nette et les muqueuses peu décolorées. Rate non perçue.

L'hémogramme objective une anémie globulaire et hypochrome avec gl. r. : 3 500 000 ; Hb 8,9 g. La formule leucocytaire assez particulière : gl. blancs : 2 900 ; P.N. : 8 % et 92 % de cellules lymphomonocytaires comportant de nombreux éléments lymphocytaires jeunes. Cette nette granulopénie observée au cours d'une banale pharyngite fit discuter le diagnostic de 6e maladie, mais l'absence d'éruption ne permit pas de le retenir. Par ailleurs, il existe environ 50 % de cellules cibles et cette constatation incita à recherches.

Le myélogramme pratiqué par le Docteur Germain mit en présence d'une moelle riche, à forte lymphocytose. La série érythroblastique est quantitativement normale, mais mal hémoglobinisée. La série neutrophile est très peu représentée. Mégacaryocytes normaux.

L'aspect est celui d'anémie hypochrome.

La carence martiale est certaine. Le taux de sidéroblastes est d'ailleurs nul, et il n'existe pas de fer extracellulaire.

L'électrophorèse sanguine révèle la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobinose C, en pourcentage approximatif de 30 %, à côté de l'hémoglobine A, et de 8,4 % de l'hémoglobine F alcalino-résistante.

Un bilan d'hémolyse est pratiqué par le Docteur Jouvenceaux. La résistance globulaire osmotique est augmentée, l'hémolyse débutant dans la solution

à 3,8% et totale seulement dans les solutions à moins de 2,2‰ de cl v a. Le test de Coombs est négatif. La bilirubine directe non augmentée. Il n'existe pas d'agglutinines froides, ni d'autoanticorps chauds incomplets.

Une électrophorèse sanguine est pratiquée chez les parents et les deux frères ainés. La mère et les deux frères ainés ne présentent qu'une hémoglobine A_1 normale, celle du père présente une tache migrant comme l'hémoglobine C, à l'état hétérozygote et l'a transmise à son fils.

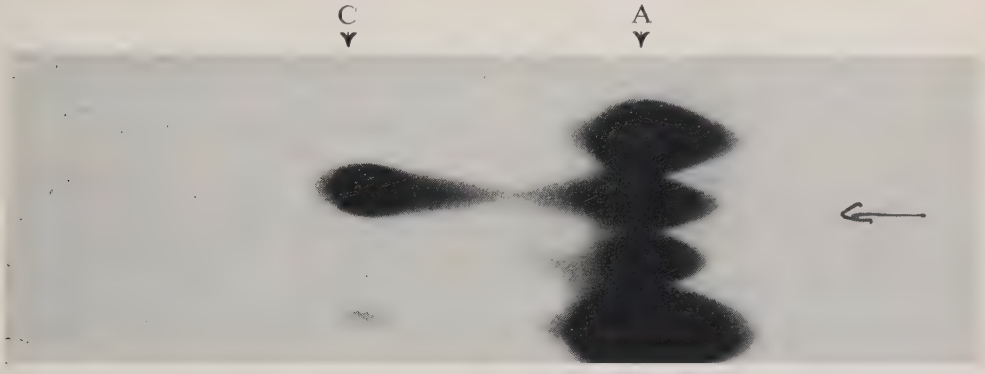
L'hémogramme, chez lui ne montre d'ailleurs pas d'anémie, mais existent 15 % de cellules cibles. Entre temps, Nordine reçut à partir du 10 Janvier, un traitement anti-anémique à base de gluconate ferreux, et en sinus, à partir du18, un comprimé de faldine en raison de la granulopénie.

Le 25 Janvier 1961, les constantes hématologiques étaient en amélioration : gl. r. : 4 700 000 ; Hb 9 g/l. ; la granulopénie persistait : gl. Bl. . 6 200 ; P. N. : 11 %.

Il existait toujours un important pourcentage de cellules cibles 50%.

Le traitement précité est poursuivi jusqu'au 6 Février 1961 et le 11 Février 1961, l'anémie pouvait être considérée comme réparée : gl. r. : 6 millions ; Hb : 11,3 gr. La granulopénie était en voie de disparition : gl. Bl. : 12 000 ; P. N. : 25 %.

L'enfant sort, ayant pris 600 grammes depuis son entrée, soit en six semaines.



L'hémoglobine A + C

CAS N° 2 : **Hémoglobinose hétérozygote avec signes osseux de rachitisme.**

Sekak. Un nourrisson de 13 mois, né de père et de mère Nord-Africains, entre dans le service du Docteur Josserand de l'hôpital Bellevue de Saint-Etienne, pour un syndrome abdominal aigu.

Antécédents :

Sekak est né le 15 Mars 1963 ; son père âgé de 28 ans est machiniste à la S.N.C.F. Sa mère âgée de 33 ans s'est mariée deux fois ; elle a eu quatre enfants de son premier mari.

De son second mariage naîtrait le petit malade qui fait l'objet de notre étude, puis de deux jumeaux. Son développement paraît d'abord sensiblement normal.

A l'âge de 11 mois, l'enfant perd son appétit, maigrit progressivement.

Le 25 Avril 1964, l'enfant entre dans le service du Docteur Josserand (Saint-Etienne) pour un météorisme abdominal douloureux.

A l'entrée, l'enfant âgé de 14 mois pèse 8,240 kg. Sa température est à 37°5.

On note :

1°) Une morphologie faciale un peu particulière de type batracoïde : cheveux roux, teint un peu cireux.

2°) Une hépatosplénomégalie importante : foie dur, débordant trois travers de doigt ; rate volumineuse descendant en dessous de la ligne ombilicale atteignant presque la crête iliaque.

3°) Adénopathies multiples de taille réduite.

4°) Une hypotrophie nette.

5°) Les radios osseuses des poignets, des clavicules, du crâne confirment l'existence d'un rachitisme sévère.

Les examens de laboratoire mettent en évidence :

Une anémie hypochrome modérée avec un bilan d'hémolyse négatif.

L'enfant reçoit du calcium, des vitamines D et une transfusion.

Son rachitisme s'améliore, le 17 Juin il est envoyé dans une maison de convalescence.

Le 23 Septembre 1964 : deuxième hospitalisation pour récidive des douleurs abdominales sans vomissement ni arrêt de matières et de gaz.

A l'examen, l'enfant présente un état de torpeur et l'on note des taches purpuriques sur la région antérieure du thorax.

En outre des signes de bronchite et une otite suppurée bilatérale.

Le 4 Octobre 1964, 3e épisode de douleurs abdominales ; le toucher rectal ramène une glaire sanguinolente.

Le bilan sanguin met en évidence un taux de réticulocytes légèrement élevé, présence de cellules cibles ; test de foliformation négatif.

L'électrophorèse d'hémoglobine pratiquée sur gel d'amidon au laboratoire du Docetur Creyssel révèle la présence d'une hémoglobinose A + C trait.

Cette hémoglobine C sera retrouvée chez son père, tandis que la mère et les quatre autres enfants étant normaux.

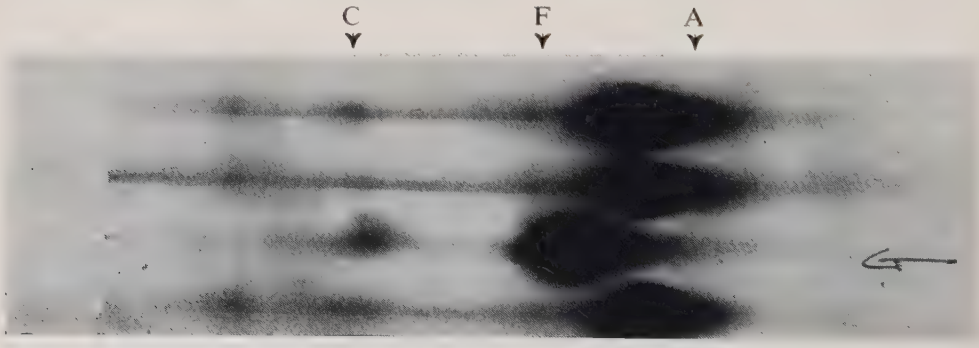
En Novembre 1964 : la mère de Sekak met au monde deux jumeaux (gemellité monochoriale biamniotique) ; l'un d'eux mort-né présentait des malformations diverses.

L'autre jumeau est décédé quatre jours après, cependant nous avons pu avoir du sang du cordon ombilical pour analyse électrophorétique sur gel d'amidon qui mit en évidence l'existence d'une hémoglobine fœtale à un taux de 80 % avec la présence d'une autre hémoglobine migrant plus lentement que l'hémoglobine normale et se trouvant à la place de l'Hb A_2.

Cette hémoglobine A_2 étant absente à la naissance, il y a lieu de penser qu'il **s'agit d'une hémoglobinose C** décelée dès la naissance.

A cause du décès rapide de ce nouveau-né, nous n'avons pu contrôler cette hémoglobine C par une seconde électrophorèse.

Nous regrettons vivement l'absence de ce contrôle en raison de la rareté d'une hémoglobine C constatée à la naissance.



L'hémoglobine F (80 %) + C apparue à la naissance

CAS N° 3 : **Hémoglobinose C hétérozygote avec polyvalvulopathie.**

Madame Farady, 47 ans, d'origine Nord-Africaine, est hospitalisée dans le service du professeur Croizat et Revol pour crise de **tachyarythmie.**

Dans ses antécédents personnels on relève une hernie inguinale et une intervention pour éventration abdominale. Cette femme a eu huit enfants, tous bien portants, le dernier étant né le 15-3-1964.

Histoire de la maladie :

Quelques jours après son dernier accouchement, la malade accuse un amaigrissement avec asthénie et fatigue à la marche.

Le 31 Juillet 1964, exacerbation de symptômes caractérisés par des douleurs précordiales à irradiation épigastrique accompagnée d'essoufflement à l'effort.

A l'examen :

Présence d'une tachyarythmie ayant déclenché une asystolie.

L'auscultation permet de retenir :

— d'une part à la pointe l'éclat de B_1 suivi d'un souffle systolique d'insuffisance mitrale avec petit frémissement.

— Dans la région parasternale gauche, souffle systolique d'I. A.

— Fibrillation auriculaire.

La malade fut traitée à la quinidine et sortit de l'hôpital améliorée.

En Mars 1965, elle est réhospitalisée pour une crise analogue de tachyarythmée et pour des douleurs abdominales de l'hypochondre gauche avec irradiation dans la région lombaire gauche et dans la fosse iliaque gauche. Ces douleurs évoquent une affection rénale mais l'U.V. était normale.

Au lavement baryté on note un **dolicomégasigmoïde** avec encoche splénique.

Les examens de laboratoire :

Gl. r : 5 180 000 — H b : 62% — V. G. : 0.60 — CC Hb : 20. — Gl. Bl. : 7 800 — Polyneutro : 62. — E : 3. — lympho : 11 — M.M. : 13. — G.M. : 11. — Réticulocytes : 19 000 (normal : 10 à 25 000)

Plaquettes : 225 000 — Fer sérique : 50 — Tests rhumatismaux nég. — Tests hépatiques de floculation : Hanger 0 — Mac lagan : 20 — Rouge colloïdal : +.

L'électrophorèse de protéines sur papier montrait une nette aug de γ globulines.

Les tets d'hémolyse :

I) Tests globulaires :

— Résistance osmotique : hémolyse incipiens : 4,6 ; hémolyse terminale : 1,6 ; hémolyse 50% : B_1 4.

— Résistance acide : crosby négatif.

— Résistance mécanique : 4% (normale : 6 à 10%).

— Test de coo/mbs direct :

•• avec réactif antigommaglobuline : nég.

•• avec réactif à large spectre : nég.

•• avec réactif antinongama-globuline : négatif.

2) Tests sériques

Bilirubine totale ; non aug (en mg % ce de sérum dont indirect et direct)

Anticorps irréguliers :

— Agglutination à 37° des hématies étrangères traitées par un enzyme négatif.

— Auto-agglutination à froid (4°) négatif.

3) **Bilan enzymatique globulaire** pratiqué au laboratoire Hôpital Debrousse - J. Cotte.

(Activité enzymatique en unités internationales 10^{11} érythrocytes.

I U ≠ I microbole de substrât transformé/minute à 25° à P H 7,5) selon technique Löhr (Marburg).

Enzymes	Résultats
hexokinase	2,2
phosphoglucomutase	5,7
glucose phosphate isomerase	80
fructose 6 phosphate kinase ?	31
déphosphofructaldolase	13
Triose phosphateisomerase	102
glycéraldélyde 3 phosphate déshydrogénase	170
3 phosphoglycérokinase	444
phosphoglycéromutase	39
Enolase	30
pyruvate kinase ?	23
lacticodéshydrogenase	340
glucose 6 phosphate déshydrogénase	22,6
6 phosphogluconate déshydrogénase	13
glutathion réductase	14
Isocitrate déshydrogènase	2,2
déshydrogènase malique	326
adénylate kinase (Myokinase)	72
magnésium A T Pase	51

Conclusion

Bilan **normal**

Le taux du glucose 6 phosphate déshydrogénase fut contrôlé à deux autres reprises au laboratoire du Docteur R. Creyssel et trouvé normal ou légèrement augmenté.

L'électrophorèse d'hémoglobine en gel d'amidon pratiqué par Docteur Greyssel révéla la présence de l'hémoglobine C et d'hémoglobine A_1 confirmant l'hémoglobinopathie hétérozygote.

La malade sortit de l'hôpital, améliorée de sa cardiopathie.

CAS N° 4 : **Hémoglobinose C homozygote lié à un syndrome de l'hypersphénisme associée à une néphromégalie unilatérale congénitale et des hémorragies digestives.**

Rapport du cas :

Gherbi Rabah ben Ahmed, 24 ans, d'origine nord-africaine, en France depuis un an ; entre à l'hôpital de Montbéliard pour crise douloureuse de l'hypochondre gauche avec hyperthermie et céphalées.

Ces douleurs semblent persister depuis plusieurs semaines déjà, récidivant facilement.

A l'entrée : l'examen clinique met en évidence une grosse splénomégalie atteignant le creux épigastrique, sans hépatomégalie ni adénopathies.

L'auscultation cardiaque révèle un léger souffle systolique le long du bord gauche du sternum avec éclat de B au foyer mésocardiaque.

Au fond d'œil on note une forte congestion veineuse de l'œil gauche sans hémorragies ni images en cocarde.

Le reste de l'examen clinique est négatif. La présence d'une légère hyperthermie avec frisson associée à cette grosse splénomégalie fit penser d'abord à une splénomégalie paludéenne ou parasitaire.

Mais l'examen de goutte épaisse et de selles était négatif.

Les examens de laboratoire révèlent :

Numération formule : globules rouges : 3 600 000 mm³ ; globules blancs : 4 700.

Nombreuses cellules cibles + + : plaquettes : 140 000 mm³.

Poïkilocytose + + : polynucléaires : N : 58 % — P E : 3 %.

Anisocytose + + : P B : 0 %.
Petit lympho : 24 %. — Grand lympho : 12 %. — Monocytes : 2 %.
Cholestérol : 0,78 gr.
Taux de prothrombine : 65 %.
Tests hépatiques négatifs — fer sérique : B W négatif.
Le médullogramme met en évidence une *forte érythroblastose.*

La présence d'une anémie hypochrome avec nombreuses cellules cibles, la forte érythroblastose médullaire firent pratiquer une électrophorèse d'H b (laboratoire du Docteur Creyssel) qui révéla une *hémoglobine C,* l'H b fœtale étant normale.

Ce malade fut envoyé à Strasbourg dans le service du professeur Waitz.

A l'admission :

La numération formule montrait toujours une anémie hypochrome avec 3 470 000 globules rouges mm³ ; hémoglobine : 57 % ; globules blancs : 5 000 mm³ ; plaquettes : 180 000 mm³ ; réticulocytes : 18 ‰ ; hématocrite : 28 % ; polynucléaires N : 65 % ; polynucléaires éosino, 3 % ; polynucléaires bosophile : 1 % ; monocytes : 1 % ; lymphocytes : 30 % ; anisocytose : + + ; anisochromie : + + ; poïkilocytose : + + ; cellules cibles : + + ; annulocytose : +.

Taux du fer sérique : 55 g ‰ avec un taux de saturation de la sidérophilline à 21 %.

L'épreuve d'hypersidérémie provoquée par os fournit une courbe applatie.

L'étude de la résistance globulaire donne une hémolyse initiale : 4,2, hémolyse franche à 2,4 et une hémolyse totale inférieure à 1.

La survie globulaire est nettement raccourcie puisqu'elle s'établit à *16* jours, alors que la normale avec la technique employée se situe aux alentours de 29 jours. La recherche d'une séquestration splénique ne montre pas de concentration élective de chrome 51 dans la rate. Le taux du glucose 6 phosphate déshydrogenose est de 470 unités %.

Le taux d'Hb alcalino résistante 15 %. L'électrophorèse de l'Hb confirme l'existence d'une Hb lente de type C.

La recherche des anticorps antiglobulines est négative.

L'étude de la moelle hématopoïetique prélevée par trépanponction iliaque montre une hyperplasie portée surtout sur la lignée érythroblastique, mais aussi sur la lignée granulocytaire.

Polynucléaire N : 12 % — E : 1,2 %.
Métamyelocyte N : 7,2 % — E : 0,4 %.
Myelocyte E : 2.
Pronyelocyte : 0,8.
Myeloblastes : 0,4.
Lymphocytes : 2.
Plasmocytes : 0,8 %.
Monocytes : 0,4 %.
Cellules réticulaires : 1,2 %.
Proerythroblastes : 0,4%. — Erythroblastes B : 4,4 %. — Erythroblastes polychromatrophilie : 24 %. — Erythroblastes acidophiles : 36,4 % (65,2).

L'étude complète de la crase sanguine met en évidence un léger allongement du temps de saignement. *Une thrombopénie discrète,* un abaissement du complexe VII et X et de la *prothrombine* et un fibrin ogène *notablement abaissé.* Une urographie I. V montre l'existence *d'un gros rein gauche* dont les explorations fonctionnelles et finalement peropératoires ont été toutes normales.

Les gaïacs à répétition étaient constamment positifs et des investigations radiologiques et endoscopiques n'ont pas permis de préciser l'origine exacte de ces hémorragies digestives.

La splénoportographie montrait une hypertension portale.

L'existence d'une thrombopénie moyenne retrouvée constamment chez le malade amena à poser l'indication d'une *splénectomie* qui fut pratiquée le 1er-3-

1965 par le professeur Fontaine. La rate pesait 1 410 g et se présentait histologiquement comme une rate hémolytique.

L'étude des globules rouges après splénectomie in vitro a permis de retrouver le phénomène classique de cristallisation de l'hémoglobine dans les érythrocytes.

D'abord contrôle hématologique avant splénectomie, 19-2-1965.

Résultat d'examen

Hémoglobine : 64 %. — Globules rouges : 3 930 000. — Globules blancs : 4 600. — Plaquettes : 130 400. — Réticulocytes : 14 ‰. — Hématocrite : 30 %.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 55 %. — Polynucléaires éosinophiles : 12 %. — Monocytes : 1 %. — Lymphocytes : 31 %. — Métamyéloc. neut. : 1 %. — Anisocytose : ++. — Anisochromie : +++. — Poïkilocytose : ++. — Cellules cibles : ++.

Ensuite contrôle hématologique après splénoctomie est donné ci-dessous :

Résultat d'examen N° 1 du 1-3-65, à 16 heures

Hémoglobine : 74%. — Globules rouges : 4 530 000. — Globules blancs : 22 200. — Plaquettes : 85 600. — Réticulocytes : 9 %.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 93%. — Polynucléaires éosinophiles : 1%. — Monocytes : 4%. — Lymphocytes : 2%. — Anisocytose : +. — Anisochromie : +. — Poïkilocytose : +.

Prélèvement de 16 h.

Résultat d'examen N° 2 du 2-3-65

Hémoglobine : 71%. — Globules rouges : 4 770 000. — Globules blancs : 20 600. — Plaquettes : 211 200. — Réticulocytes : 15%.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 89%. — Polynucléaires basophiles : 1%. — Monocytes : 3%. — Lymphocytes : 7%. — Anisocytose : +. — Anisochromie : +. — Poïkilocytose : +. — Cellules cibles. — Erythroblastes acidophiles 128%.

Résultat d'examen N° 3 du 3-3-65

Hémoglobine : 78%. — Globules rouges : 4 590 000. — Globules blancs : 10 300 Cell. nucléées 26 600. — Plaquettes : 181 600. — Réticulocytes : 13%.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 88%. — Monocytes : 9%. — Lymphocytes : 3%. — Anisocytose : ++ (microcytes, macrocytes). — Anisochromie : ++. — Cellules cibles ++. — Erythroblastes acidophiles : 157%.

Résultat d'examen N° 4 du 8-3-65

Hémoglobine : 68%. — Globules rouges : 3 830 000. — Globules blancs : 8 000. — Plaquettes : 851 200. — Réticulocytes : 3%.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 63 %. — Polynucléaires éosinophiles : 17 %. — Polynucléaires basophiles : 1 %. — Monocytes : 9 %. — Lymphocytes : 10 %. — Anisocytose : +. — Anisochromie : ++. — Poïkilocytose : +. — Quelques cellules cibles. — Erythroblastes acidophiles : 5 %.

Résultat d'examen N° 5 du 11-3-65

Hémoglobine : 62 %. — Globules rouges : 4 190 000. — Globules blancs : 7 400. — Plaquettes : 963 200. — Réticulocytes : 0 ‰.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 49 %. — Polynucléaires éosinophiles : 17 %. — Polynucléaires basophiles : 5 %. — Monocytes : 4 %. — Lymphocytes : 25 %. — Anisocytose : ++. — Anisochromie : ++. — Erythroblastes acidophiles : 25 %. — Poïkilocytose : +. — Cellules cibles : ++ — annulocytes.

Résultat d'examen N° 6 du 13-3-65

Hémoglobine : 80 %. — Globules rouges : 5 000 000. — Cellules nucléées : 10 000. — Globules blancs : 8 138. — Plaquettes : 1 184 000. — Réticulocytes : 14 ‰.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 59 %. — Polynucléaires éosinophiles : 17 %. Monocytes : 9 %. — Lymphocytes : 15 %, deux à tendance plasmocytaire. — Anisocytose : ++. — Anisochromie : ++. — Poïkilocytose : ++. — Cellules cibles : +. — Erythroblastes acidophiles : 23 %.

Résultat d'examen N° 7 du 15-3-65

Hémoglobine : 82 %. — Globules rouges : 4 880 000. — Globules blancs : 6 500. — Cellules nucléées : 11 000. — Plaquettes : 1 308 000. — Réticulocytes : 14 ‰.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 60 %. — Polynucléaires éosinophiles : 7 %. — Polynucléaires basophiles : 2 %. — Monocytes : 2 %. — Lymphocytes : 29 %. — Anisocytose : ++. — Anisochromie : ++. — Poïkilocytose : +. — Cellules cibles : ++. — Erythroblastes acidophiles : 67 %.

Résultat d'examen N° 8 du 16-3-65

Hémoglobine : 74 %. — Globules rouges : 5 390 000. — Cellules nucléées : 9 000. — Globules blancs : 3 819. — Plaquettes : 1 019 200. — Réticulocytes : 4 ‰.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 36 %. — Polynucléaires éosinophiles : 11 %. — Polynucléaires basophiles : 1 %. — Monocytes : 4 %. — Lymphocytes : 48 %. — Anisocytose : ++. — Anisochromie : ++. — Poïkilocytose : ++. — Cellules cibles : +. — Corps de Jolly : 11 %. — Erythroblastes acidophiles : 188 %.

Résultat d'examen N° 9 du 17-3-65

Temps de saignement : 3' (normal : 1,30' à 3').
Temps de coagulation du sang total : 5'10 - 5'35 (normal : 6' à 11').
Signe du lacet : négatif.
Signe de la ventouse : négatif.
Rétraction du caillot (VF — Volume fluide encore emprisonné dans le caillot après coagulation de 1 h à 37°) VF = + 10 % (normal : +++ de 0 à 25 %).
Hématocrite : 41-42 %.
Plaquettes : 732 000 mm³ (normal : 150 à 350 000 mm³).
Fibrinogène : 4 g 97 ‰ (normal : 3,5 à 5 g 5 %).
Temps de Howell : 2'12 (Témoin : 2'12 et 2'34).
Test à l'Héparine : 10'29 (Témoins : 10'27 et 10'43).
Temps de Quick : 13"5 (75 %) (Témoin : 12,5 et 12"6).

Consommation de la prothrombine (Mesure de la prothrombine résiduelle après coagulation de 4 h à 37°) : (moins de 10 %) (Témoin : moins de 10 %).

a) Temps de Quick sur Sérum : 39"8 (Témoin : 39,3 et 39"8).

b) Temps de prothrombine (F II) sur Sérum : 40"7 (Témoin : 40,5 et 40"9).

Temps de complexe proconvertine (complexe VII-X) : 19"2 (Témoin : 18,2 et 18"6).

Temps de proaccélérine (F V) : 28"3 (Témoin : 28 et 28"5).

Temps de prothrombine (F II) : 17"4 (Témoin : 16,1 et 16"7).

Temps de coagulation du Stypven, Céphaline : 10" (Témoin : 9,2 et 9"6).

Temps de coagulation à la thrombine : 4"7 (Témoin : 4,3 et 4"8).

Examen des plaquettes au contraste de phases : Morphologie normale - délai d'agglutination normale.

Conclusion : Thrombasthémie — Abaissement du complexe VII-X

Résultat d'examen N° 10 du 18-3-65

Hémoglobine : 84 %. — Globules rouges : 4 540 000. — Cellules nucléées 7 200. — Globules blancs : 3 711. — Plaquettes 667 200. — Réticulocytes : 10 ‰.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 46 %. — Polynucléaires éosinophiles : 13 %. — Polynucléaires basouhiles : 1 %. — Monocytes : 9 %. — Lymphocytes : 31 %. Anisocytose : ++. — Anisochromie : ++. — Poïkilocytose : +. — Cellules cibles : ++. — Erythroblastes acidophiles : 94 %.

Résultat d'examen N° 11 du 24-3-65

Hémoglobine : 86 %. — Globules rouges : 4 920 000 — Globules blancs : 5 665. — Cellules nucléées : 16 600. — Plaquettes : 639 200. — Réticulocytes : 2 ‰.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 48 %. — Polynucléaires éosinophiles : 13 %. — Polynucléaires basophiles : 2 %. — Monocytes : 7 %. — Lymphocytes : 20 %, dont un à tendance plasmocytaire. — Anisocytose : +. — Anisochromie : ++. — Poïkilocytose légère. — Cellules cibles : +. — Annulocytes. — Erythroblastes acidophiles : 193 %.

En résumé :

Il s'agit chez ce malade d'une anémie hémolytique par hémoglobinose C. Néanmoins il exitait chez le malade trois problèmes différents qui se surajoutaient à cette hémoglobinopathie.

— D'une part, l'existence d'un gros rein gauche à l'urographie I V a entraîné des explorations fonctionnelles et finalement peropératoires, toutes normales, de telle sorte que nous avons retenu l'hypothèse d'une *néphromégalie* unilatérale congénitale.

— D'autre part, les gaïacs à répétition constamment positifs ont amené à des investigations radiologiques et endoscopiques qui n'ont pas permis de préciser l'origine exacte de ces hémorragies digestives souvent importantes.

Enfin la trombopénie moyenne retrouvée constamment chez le malade nous a amené à poser l'indication de splénectomie.

En effet, l'hémoglobinopathie n'est pas améliorée par la splénectomie, mais elle n'est pas non plus aggravée. Les hémorragies digestives étaient vraisemblablement de nature complexe et liées d'une part aux anomalies multiples de la crase sanguine et d'autre part à un certain degré d'hypertension portale, comme en témoignait la splénoportographie.

CAS N° 5. — **L'hémoglobine C homozygote liée à une cholécystite lithiasique, une ostéopétrose fluorée avec fluorose dentaire.**

Rapport de cas (Kara).

Un Nord-Africain de 33 ans, né à Constantine et travaillant en France comme manœuvre depuis plus de trois ans, est hospitalisé le 31 juillet 1964 dans le service de médecine du professeur Guichard (Hôpital Edouard-Herriot) pour un *syndrome douloureux épigastrique* se manifestant sous forme de torsion qui durait pendant quelques minutes, sans horaire fixe ni périodicité, associé à une anorexie élective par les graisses, les œufs et les huiles, mais non accompagnée de vomissements ni d'arrêt de matières et des gaz. Il y a un an, il a été hospitalisé à l'hôpital de Givors pour ulcère et lithiase biliaire.

Les radiographies gastriques faites dans le service du Pr Guichard n'ont pas confirmé cet ulcère ; cependant les cholécystographies montraient effectivement une vésicule allongée en banane avec un gros calcul pigmentaire du pôle inférieur avec imprégnation parfaite du cholédoque.

L'examen clinique révélait la présence d'une *grosse splénomégalie* de surface ferme et adhérente à la paroi postérieure sans hépatomégalie ni ictère, et l'examen cardiaque normal.

L'examen du système dentaire montrait la présence de stries transversales avec piquetés granités blanchâtres, et la radio dentaire confirmait la *fluorose*.

Les radiographies du bassin et du crâne montraient des zones denses et diffuses plaidant en faveur d'une *fluoropétrose*. Par contre, les radios des extrémités des os longs étaient normales et il n'y avait pas de notion de fracture spontanée ou de compressions nerveuses.

Les examens du sang du 4 août donnèrent les résultats suivants :

Globules rouges : 5 500 000. — Hb : 13,4 %. — V G : 0,92. — Globules blancs : 7 920. — Plaquettes : 400 000 mm³. — Taux de prothrombine : 85 %. — Urée : 0,39 g. — Bilirubine totale : 25 mg 1. — Bilirubine conjuguée : 9 mg 1. — Bilirubine non conjuguée : 16 mg 1. — Tests hépatiques négatifs.

Le 25 août 1964, une cholécystectomie fut pratiquée dans le service du Professeur Malley-Guy. Elle montra une vésicule à paroi saine, contenant un gros calcul, mais le pancréas, le foie et l'estomac étaient normaux. La rate était grosse et adhérente à la paroi postérieure et au diaphragme. Comme on ignorait encore la cause de cette splénomégalie, une exérèse ne fut pas pratiquée.

Le malade resta quelques jours dans le service de chirurgie, puis fut envoyé dans une maison de convalescence.

Le 7 novembre 1964, il revient dans le service de chirurgie pour **douleurs abdominales diffuses,** sans localisation nette, sans vomissements, ni arrêt de matières et de gaz.

Après avoir éliminé toute cause chirurgicale, le malade retourne dans le service du Professeur Guichard.

L'hémogramme décèle une légère **normochrome** à 3 400 000, H b 11,6 mg % ; globules blancs : 5 500 mm³.

— Plaquettes : 400 000 — Réticulocytes : 380 000 mm³.

Les tests d'hémolyse :

1) Tests globulaires

— Résistance osmotique : hémolyse incipiens : 4,6 ; hémolyse terminale : 1,9.

— Résistance acide : crosby nég.

— Résistance mécanique : 15 % (normale 6 à 10 %).

— Tests de coombs direct :

= avec un réactif antigammo globuline négatif ;

= avec un réactif à large spectre, négatif.

2) Tests sériques :

Bilirubine totale : 1,9 mg % ; bilirubine indirecte : 1,9 mg % ; bilirubine directe : trace.

Anticorps irréguliers :

= Agglutinines à 37° des hématies étrangères traitées par un enzyme nég.

= Autoagglutinines à froid (4°) nég.

Hémoglobine alcalino résistant : inférieur à 2 %.

Réactifs de Sia négatif.

La recherche des **cellules cibles** négatif.

Fer sérique : 186 γ.

Médullogramme : moelle très riche avec érythroblastose à 50 %.

La durée de vie des hématies marquées au radiochrome était de 9 jours.

La présence d'une grosse rate, d'une hyperbilirubinénie libre et d'une forte érythroblastose firent rechercher la cause de cette hémoglobinose médullaire.

L'électrophorèse d'hémoglobine pratiquée sur gel d'amidon montra la présence d'une **hémoglobinose C pure.**

L'hémoglobine C + C pure (homozygote)

CAS N° 6 : **L'hémoglobinose S + C.**

Chérif, 26 ans, sujet d'origine saharienne, vient consulter pour des douleurs dans l'hypochondre gauche, ayant récidivé depuis quelque temps, mais auxquelles le malade est très habitué depuis l'enfance. L'existence d'une grosse rate est connue depuis longtemps.

Il est marié et père de trois enfants qui sont restés en Algérie. Son père est décédé pendant la guerre, à l'âge de 62 ans. Sa mère est en bonne santé.

Ces douleurs ont récidivé brusquement après un repas, accompagnées de pesanteur gastrique, sans vomissement, ni diarrhée, ni constipation.

A l'entrée dans le service (du Dr Chassagnon, Hôpital Jules-Gourmont) :

L'examen clinique met en évidence la présence d'une rate volumineuse, sensible à la palpation, avec empreinte sur la grande courbure à la radiographie, gastroduodénale.

Il n'y a pas d'hépatomégalie ni d'adénopathie. L'auscultation cardiaque et pulmonaire sont normales.

Les examens de laboratoire :

Globules rouges : 3 800 000. — Globules blancs : 6 500. — Plaquettes : 600 000. — Nombreuses cellules cibles. — Hémoglobine : 55 %.

La présence de ces cellules cibles avec la notion d'une grosse rate chez un Nord-Africain, incita à demander un bilan d'hémolyse dont les résultats peuvent se résumer de la façon suivante :

— Augmentation de la résistance globulaire osmotique ;

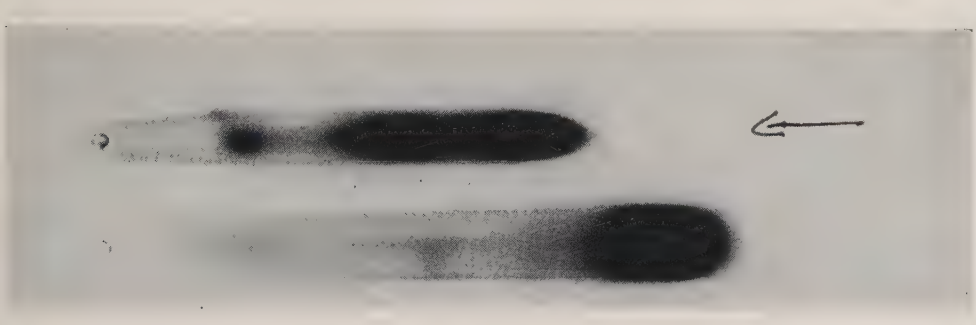
— Absence de l'hyperbilirubinémie ;

— Absence d'auto-anticorps ;

— Test de falciformation positif ;

— Par ailleurs, hypoprothrombinémie modérée, les autres tests de coagulation étant normaux.

Le malade fut traité symptomatiquement par des médications antalgiques et protectrices de la muqueuse gastrique, et l'indication de la splénectomie fut rejetée pour risque de *sinistrose,* en raison du contexte racial.



L'hémoglobine S + C

CAS N° 7. — **L'hémoglobinose S+C.**

Rapport du cas :

Tanoch Lydia est née le 8-7-1949. Elle appartient à une grande famille africaine de parlementaires de l'assemblée de la Côte-d'Ivoire.

D'après les renseignements fournis, elle a des antécédents bien chargés que nous tâchons de résumer de la manière suivante :

En 1955, à l'âge de 5 ans, l'enfant accuse les premières douleurs, assez violentes, aux deux jambes qu'on considérera comme crise paludéenne.

En 1957, à l'âge de 7 ans, elle se plaint de mêmes douleurs accompagnées d'une forte fièvre.

On lui fait une piqûre intramusculaire de quinoforme à la dose de 0,75 g.

Après cette piqûre et à partir de ce moment, elle commence à boiter et une paralysie de la jambe gauche s'installe.

En 1958, elle part à Dakar pour subir sa première intervention au cours de laquelle on s'aperçoit que le nerf sciatique aurait été lésé par cette forte dose de quinoforme.

Le 17-6-1961, à l'âge de 12 ans, l'enfant quitte la Côte-d'Ivoire et prend l'avion pour Paris.

Au cours du vol : *elle ressent brusquement des douleurs abdominales violentes diffuses, sans vomissement.*

A sa descente, elle est adressée directement dans le service du Professeur Thieffry (Hôpital des Enfants malades à Paris).

A son entrée : le tableau clinique est dominé par l'existence de douleurs abdominales diffuses, mais à localisation nette dans l'hypochondre gauche, avec gros foie et grosse rate.

Sur les radios de l'abdomen sans préparation, il n'y avait pas de niveau liquide ni de pneumopéritoine ; l'angle droit et gauche sur colon transverse étant abaissé par l'hypertrophie de la rate. La recherche de pigments biliaires, d'hémoglobine et d'urobiline dans les urines resta négative, ainsi que la recherche de plasmodium falciparum selon la méthode de Ross.

La numération formule avant transfusion était de :

Globules rouges : 2 540 000. — Hb : 46 %. — V G : 0,90. — Amisocytose, polychromatophilie, rares hématies basophiles, quelques cellules cibles. — globules blancs : 25 400. — P N : 88 %. — L : 3 %. — M : 4 %.

Après transfusion :

Globules rouges : 3 910 000. — Réticulocytes : ++. — Hb : 65 %. — V. G. : 0,83. — Globules blancs : 37 000. — P. N. : 92 %. — Test de falciformation très positif. — Présence d'urobiline dans les urines au 2e examen. — Taux d'Hb alcaline résistant : inférieur à 10 %.

L'électrophorèse Hb révéla la présence d'Hb S. C avec petite quantité d'Hb A amenée par transfusion très probablement.

Le 7-7-1961 l'enfant sort du service améliorée, mais gardant une anémie hypochrome.

Globules rouges : 3 180 000. — V. G. : 0,55. — Globules blancs : 22 600. — Hb : 8 g.

Le 8-7-61, l'enfant est hospitalisée à l'hôpital René-Sabran, service Dr Imbert, puis Dr R. Gilley.

Pendant son séjour dans cet hôpital, elle subit une opération de Lambridini pour sa paralysie sciatique ; elle présenta à plusieurs reprises des douleurs au niveau de la face antérieure de la cuisse gauche et du bras gauche.

Une nouvelle électrophorèse d'Hb (Dr Creyssel) confirma la présence d'Hb S + C sans Hb A.

L'enfant sortit de l'hôpital René-Sabran en juillet 1962.

Le 9-5-1964, elle est réhospitalisée à l'Hôpital Saint-Joseph, dans le service du Docteur Savoye, pour des douleurs vives de la cuisse gauche avec température oscillant aux alentours de 38° qui disparaîtront spontanément par la suite.

Nous l'avons revue tout récemment, dans son pensionnat Jésus-Marie à Fourvière ; elle a l'air bien portante.

CHAPITRE II

TABLEAU RÉCAPITULATIF DE TOUS LES CAS D'HÉMOGLOBINOSE C HOMOZYGOTES LUS DANS LA LITTÉRATURE

Auteurs	T.H. SPAET et coll. 1953	L.M. DIGGS A.P. KRAUSS et coll. 1954	Douglas W. TERRY MOTULSKY et coll. 1954	Karl SINGER et coll. 1954	Karl SINGER et coll. 1954	Karl SINGER et coll. 1954	Karl SINGER et coll. 1954	THOMAS E.D. MOTULSKY et coll. 1954	E.D. THOMAS A. G. MOTULSKY et coll. 1955	HUISSMAN VANDERSAR et coll. 1955	HUISSMAN VANDERSAR et coll. 1955	HUISSMAN VANDERSAR et coll. 1955
Age en années	4	14	44	22	29	11	9	41	28	34	31	28
Sexe	M	M	F	M	M	F	F	F		M	F	M
Race	N	blanc italien	N indienne	N	N	N	N	N		blanc allemand hollandais	blanche allemande hollandaise	
Début clinique	hématome temporal	douleurs abdominales	douleurs polyarticulaires - anémie	appendicite aiguë	douleurs hypochondre gauche	douleurs abdominales épistaxis	asymptomatique	signes subjectifs anémie douleurs articulaires	signes subjectifs anémie hémophtisie, hématuriniemicroscopiqu.	troubles gastro-intestinaux		
Splénomégalie	sensible +	+ + ⟶ ombilic.	7 cm	6 cm	10 cm, sensible et dure	+ + + ⟶ ombilic.	4 cm	7 cm	2 cm	+ +	+ +	+ +
Hépatomégalie			1 cm	0	2 cm	4 cm		sensible	palpable			
Ictère												
Globules rouges : millions/mm³		4,33	4,55	4,35	4,95	3,6	4,1	4,5				
Hémoglobine corpusculaire : %		80	36									
Hémoglobine : g %	9,8	14 à 16	11,1	12,5	14	10,3	11,5					
Hématocrite : %	34	37	31,5						35			
Globules blancs : mille/mm³		15	4,5		9,7	8,8		leucopénie	9,6			

Cellules cibles	++	10 à 30	30	++	++	40	++	30	21	++	++	++
Autres dystrophies érythrocytaires		cellules hypochromiques	gl. r. nucléées anisocytose poïkilocytose		polychromatophilie					macrocytose		
Résistance glob. osmotique : NaCl %												
Hémolyse incipiens : NaCl %	0,45	0,40			0,40 en face							
Hémolyse terminale : NaCl %	21				0,28 en face							
Fragilité mécanique			augmentée									
Fragilité acide												
Index hémolytique : /100 ml			63					63				
Durée de vie des hématies en jours	55		42		15		13	42	diminuée			
Médullogramme	erythroblastose modérée		hyperérythroblastose		hyperplasie erythrocytaire	hyperplasie erythrocytaire				hyperplasie érythrocytaire		hyperplasie érythrocytaire
Bilirubine totale / en mg / 100 cc		1,6	0,53		3,8	1,2				augmentée		augmentée
Bilirubine indirecte / en mg/100 cc					3,4							
Bilirubine directe / en mg / 100 cc		0,2			0,2							
Urobiline urinaire / 100 ml en 24 h		1,9										++
Urobiline fécale / 100 ml en 24 h	135		335					335				+
Fer sérique : gamma %									87			
Cristallisation hémoglobine : %		cristaux intraerythrocytaires : 2										
Hémoglobine fœtale alcalino-résistante			1 %									
Hémosidérine		négatif										
Test de solubilité : en g %									3,12			++
Autres examens, interventions ou particularités			cholecystectomie		splenectomie amélioration taux plaquettes			présence calculs dans vésicule et calcifications aortiques syphilitiques	naissance enfant, 81 % d'Hb F, 19 % Hb adulte ; Hb C trait 4 mois après	chromatographie p. diag. quantitat. et qualitat. Hb C (quantité accrue lysine)		

Auteurs	HARTZ, W.H. and SCHWARTZ 1955	HARTZ, W.H. and SCHWARTZ 1955	HARTZ, W.H. and SCHWARTZ 1955	HARTZ, W.H. and SCHWARTZ 1955	HARTZ, W.H. and SCHWARTZ 1955	LEVIN et coll. 1953	ORVIS et coll. 1955	MORGAN et coll. 1955	CABANNES 1954	COMBES et BERNARD Thèse Toulouse 1956	LEHMAN et EDINGTON	LEHMAN et EDINGTON
Age en années	57	40	38	24	39	38		24	29	37	20	35
Sexe	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M	M	M
Race	N	N	N	N	N	N	N			N	N	N
Début clinique	douleurs abdominales et épigastriques	douleurs épigastriques hémophtisis	douleurs abdominales				douleurs articulaires et abdominales	douleurs articulaires	douleurs hypochondre gauche	douleurs hypochondre gauche	Tbc miliaire	Tbc miliaire
Splénomégalie	++	+	+	+	+	+	+	+	++ et douloureuse	++		
Hépatomégalie												
Ictère												
Globules rouges : millions/mm³												
Hémoglobine corpusculaire : % Hémoglobine : g %			8		8,6	9,6	9					
Hématocrite : %	34	34	37	34			34	33				
Globules blancs : mille/mm³												

Cellules cibles	100	30	++	++		modérées	beaucoup	75		++		
Autres dystrophies érythrocytaires .	anisocytose poïkilo-cytose							microsphéro-cytose				
Résistance glob. osmotique : NaCl %	augmentée	augmentée	augmentée	augmentée			augmentée					
Hémolyse incipiens : NaCl % ...												
Hémolyse terminale : NaCl % ...												
Fragilité mécanique												
Fragilité acide												
Index hémolytique : /100 ml ..												
Durée de vie des hématies en jours												
Médullogramme											erythroblas-tose 65 %	
Bilirubine totale / en mg / 100 cc												
Bilirubine indirecte / en mg/100 cc												
Bilirubine directe / en mg / 100 cc												
Urobiline urinaire / 100 ml en 24 h									6			
Urobiline fécale / 100 ml en 24 h									2			
Fer sérique : gamma %												
Cristallisation hémoglobine : % .												
Hémoglobine fœtale alcalino-résistante												
Hémosidérine												
Test de solubilité : en g %												
Autres examens, interventions ou particularités	splenectomie								splenectomie	splenectomie		

Auteurs	CAPTAINE BUNETT et coll.	MUNSEY S. et coll. 1956	MUNSEY S. et coll. 1956	J. V. NEEL J. HIERNAUX et coll.	LEWIS, ANDERSON et coll. 1957	C. ALBARY J.-C. DREYFUS G. CHAPIRA 1958	RANSONE et coll. 1957	WALLACE N. et JENSEN et coll. 1957	DARNAUD, VOISIN, BIERNE J. et coll.	TANAKA ELIFFORD 1958	TANAKA ELIFFORD 1958	TANAKA ELIFFORD 1958
Age en années	22	50	74	28	23	13	79	58	25	67	28	32
Sexe	M	M	M	M	M	F	M	M	M	F		F
Race	N	N	N		blanc hollandais	chinoise	N	N	N	N		N
Début clinique	déchirure musculaire droite	épilepsie	hypertension		hématurie, hémophtisie		anémie douleurs polyarticulaires	douleurs abdominales anémie	pneumopathie	fracture bassin pneumonie	jaunisse pesanteur abdominale	douleurs hypochondre gauche
Splénomégalie	12 cm	3 cm	2 cm		3 cm		4 cm dure et lisse		++ indolore	17 cm	8 cm	
Hépatomégalie			+						0			
Ictère						+						
Globules rouges : millions/mm³	3,54	3,8	4,4		5	1,8	2,7	3,055		2,96	5,8	3,6
Hémoglobine : g %	10,5	11	11,9		14,5		6,5	9		12 - 8,7		10,5 à 11
Hémoglobine corpusculaire : %							32			34	18	
Hématocrite : %	29	31	31					27		29		
Globules blancs : mille/mm³		9,1			22,3		31	5		23,5	8,7	12

Cellules cibles	++	++	++		++	++	++	20 à 45		++	90	
Autres dystrophies érythrocytaires .	spherocytose anisocytose poïkilocytose	hypochromasie, anisocytose, macrocytose, polychromatophilie	anisocytose, macrocytose, microcytose		anisocytose, polychromatophilie		anisocytose, poïkilocytose,	anisocytose, poïkilocytose polychromatophilie			microcytose, hypochromie, anisocytose, poïkilocytose	
Résistance glob. osmotique : NaCl %							0,36		augmentée		5,1	5,2
Fragilité mécanique											0,45	0,30
Hémolyse incipiens : NaCl % ...		0,44								0,50		0,20
Hémolyse terminale : NaCl % ...		0,30								0,20		
Fragilité acide												
Index hémolytique : /100 ml ..											71	77
Durée de vie des hématies en jours							30			21		
Médullogramme					hyperplasie érythrocytaire	erythroblastose médullaire	hyperplasie érythrocytaire	hyperplasie érythrocytaire	érythroblastose médullaire	normale	normoblastose erythrocytaire	erythroblastose
Bilirubine totale / en mg / 100 cc		0,85					2,3	0,6 à 4	60		8,8	
Bilirubine indirecte / en mg/100 cc										2,8		
Bilirubine directe / en mg / 100 cc	0,8						0,5				3,8	
Urobiline urinaire / 100 ml en 24 h					+			2,2/24 h		+		
Urobiline fécale / 100 ml en 24 h								3,6-3,42-4 /24 h			291/24 h	463
Fer sérique : gamma %												
Cristallisation hémoglobine : % .		++ après splenectomie										
Hémoglobine fœtale alcalino-résistante								++		1,2	1,2	
Hémosidérine												
Test de solubilité : en g %												
Autres examens, interventions ou particularités		thrombopénie temps saignement prolongé			U.I.V. normale cystoscopie : vessie urèthre droit congestionnés	R. X crâne ostéoporose + stries crâne en poils brosse	goutte tophique calculs +	autopsie : athrophie bilat. 2 reins, dégénér. cerveau, thrombose pulmon.		11 grossesses sans complication, tous les enfants morts après sauf 1	radios osseuses normales	

Auteurs	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	Ernest SMITH and CREVANS 1959	VANDERSAR A. 1959	VANDERSAR A. 1959	VANDERSAR A. 1959
Age en années	53	26	19	25	6	30	31	20	48	7	16	17
Sexe	M	F	F	F		F	F	F		M	F	F
Race	N	N	N	N		japonaise	N					
Début clinique	douleurs abdominales + vomissements	anémie	anémie	anémie	douleurs abdominales répétées	anémie		douleurs abdominales	faiblesse			
Splénomégalie	+	+	2 cm	+	+	+	+	+	4 cm			
Hépatomégalie												
Ictère												
Globules rouges : millions/mm³		leucopénie										
Hémoglobine : g % Hémoglobine corpusculaire : %	9,5	10	10		10,5	11		10	5,8	9	10,1	8,7
Hématocrite : %	37	27	27-39	25-28	32	33	36	31	17-31			
Globules blancs : mille/mm³						21				11	6,4	
Plaquettes : mille/mm³	250	thrombopénie	normal	234	550							

Cellules cibles	30	20	30		70	70	40	60	50		+	++
Autres dystrophies érythrocytaires	hypochromie, erythrocytes nuclées : 12 % microsphérocytes	erythrocytes nuclées microsphérocytose				macrocytose	cellules nuclées		sphénocytose			
Résistance glob. osmotique : NaCl %												
Fragilité mécanique	6-9			5-5				1-18	8-12			
Hémolyse incipiens : NaCl %										0,35	0,35	0,35
Hémolyse terminale : NaCl %										0,10	0,10	0,10
Fragilité acide												
Index hémolytique : /100 ml												
Durée de vie des hématies en jours	26						17	20				
Médullogramme		hypererythroblostose à 95 %, mégacaryocytes n l					hyperplasie érythrocytaire		mégaloblastose			
Bilirubine totale / en mg / 100 cc												
Bilirubine indirecte / en mg/100 cc							+ anémie mégaloblastique			1,6	1,8	0,7
Bilirubine directe / en mg / 100 cc												
Urobiline urinaire / 100 ml en 24 h												
Urobiline fécale / 100 ml en 24 h												
Fer sérique : gamma %												
Cristallisation hémoglobine : %	++	++	++	++	++	++	++	++				
Hémoglobine fœtale alcalino-résistante												
Hémosidérine												
Test de solubilité : en g %												
Autres examens, interventions ou particularités	splenectomie	thrombopénie tests coagulation normaux					anémie mégaloblastique avec grossesse	convulsion et polydactylie				

Auteurs	VANDERSAR A. 1959	VANDERSAR A. 1959	VANDERSAR A. 1959	VANDERSAR A. 1959	VANDERSAR A. 1959	GABRAITH et coll. 1960	J. BOURSIER D. CHRISTOL	ASSERAF Régine Thèse Alger 1960	ASSERAF Régine Thèse Alger 1960	ASSERAF Régine Thèse Alger 1960	ASSERAF Régine Thèse Alger 1960	
Age en années	28	31	33	37	61	69	37	30	20	23	42	
Sexe	M	F	M	M	F	M	M	F	F	M	M	
Race						blanche anglosaxone	nord-africai-nord-africaine	nord-africaine				
Début clinique						dysurie, anémie	douleurs hypochondre gauche	douleurs hypochondre gauche, epistaxis, gingivorragie	fièvre, épistaxis, règles abondantes	douleurs abdominales	douleurs hypochondre gauche	
Splénomégalie						8 cm	+ + lisse et régulière	volumineuse	6 cm	volumineuse occupant tout abdomen		
Hépatomégalie								0				
Ictère												
Globules rouges : millions/mm³						4,2		2,91				
Hématocrite : %	13,2	8,6	15,3	15,3	8,2							
Hémoglobine corpusculaire : %						33,4						
Hémoglobine : g %												
Globules blancs : mille/mm³	10,05	10,05	8,6	6,3	8,6	9						

Cellules cibles	34	11	10	10	34	++	++	++				
Autres dystrophies érythrocytaires .						anisocytose, poïkilocytose						
Résistance glob. osmotique : NaCl %							augmentée					
Fragilité mécanique												
Hémolyse incipiens : NaCl % ...	0,40	0,42	0,38	0,40		0,40						
Hémolyse terminale : NaCl % ...	0,15	0,10	0,15	0,45		0,20						
Fragilité acide												
Index hémolytique : /100 ml ..												
Durée de vie des hématies en jours						24						
Médullogramme						hyperplasie érythrocytaire	erythroblastose	erythroblostose				
Bilirubine totale / en mg / 100 cc	2	1,5	2,6	0,1	1,4	1,2						
Bilirubine indirecte / en mg/100 cc						0,1						
Bilirubine directe / en mg / 100 cc												
Urobiline urinaire / 100 ml en 24 h						15,9		++	0	++	0	
Urobiline fécale / 100 ml en 24 h								++	0	++	0	
Fer sérique : gamma %						110						
Cristallisation hémoglobine : % .												
Hémoglobine fœtale alcalino-résistante												
Hémosidérine												
Test de solubilité : en g %												
Autres examens, interventions ou particularités						présence coproporphyrines			biopsie ganglionnaire TbC ou BBS	splenoportographie, pression intrasplénique à 20 cm	splenectomie, biopsie : cirrhose hépatique discrète,	

Les cas découverts au cours d'une enquête systématique :

Sansorriq, Portier, Cabanne (1959) : 51 cas en Haute-Volta.

Cabanne (1954) : 7 cas en Algérie.

Edington (1956) : 41 cas.

André M., B. Dreyfus, R. Melessenet (1962) : 5 cas.

Lewis et Anderson (1957) : 2 cas.

CHAPITRE III

L'HÉMOGLOBINOSE C HOMOZYGOTE

L'hémoglobinose C homozygote survient chez un sujet dont les deux parents sont porteurs de la tare globulaire et se traduit cliniquement par un syndrome d'anémie hémolytique chronique bénigne avec splénomégalie associés à des troubles cliniques variables : douleurs articulaires, douleurs abdominales ou vésiculaires, mais surtout un gène dans l'hypocondre gauche. Sur le plan hématologique, nette prédominance des cellules cibles, augmentation de la résistance globulaire, réticulocytose, hyperbilirubinémie moyennement élevée.

Les signes cliniques :

L'hémoglobinose C homozygote se différencie des autres syndromes hémolytiques (hémoglobinose SS ou Thalassémie majeure), par le fait que ses conséquences cliniques sont beaucoup moins sévères.

En particulier, elle ne donne pas le phénomène de falciformation, responsable de complications cliniques sévères de la drépanocytose.

Fréquence :

L'hémoglobinose C homozygote est d'une fréquence moyenne. En 1956, Cabannes faisait le rapport de 37 cas publiés, actuellement plus de 175 cas ont été décrits parmi lesquels 75 cas découverts à l'occasion d'une maladie et une centaine au cours d'une enquête systématique, soit environ plus de la moitié de cas demeurés latents.

Notre travail se basera donc sur ces 75 cas auxquels nous joignons deux cas personnels d'Hb C. homozygotes.

Race :

C'est surtout la race noire de l'Ouest africain qui est la plus affectée, spécialement dans le Nord de Ghana : 20 % contre 10 dans le Sud, 18 % en Haute-Volta.

Sont également affectés avec une fréquence importante les sujets Nord-Africains et les Noirs des Etats-Unis. En dehors de ces îlots principaux, l'hémoglobinose C devient une rareté.

Par exemple, tout l'Est africain est dépourvu de la tare : un seul cas a été publié au Congo - Léopoldville, chez une personne originaire du Cabinda Portugais.

Quelques cas ont été publiés chez des sujets de race blanche dont l'appartenance à un ancêtre noir n'a pas été confirmée.

L.-W. Diggs et collaborateurs ont décrit le premier cas chez un garçon blanc d'origine italienne, dont le père et la mère étaient porteurs chacun d'hémoglobinoses trait.

Huissman et collaborateurs rapportent deux cas homozygotes dans une famille de race blanche d'origine germanique (allemande - hollandaise), habitant Curaçao et dont l'appartenance à l'ancêtre noir fut discutée.

Gabraith et Green décrivent un cas chez une femme blanche de 69 ans d'origine anglo-saxonne.

Lewis et collaborateurs décrivent trois cas homozygotes dans une famille blanche d'Afrique du Sud d'origine hollandaise.

Cela fait le total de 7 cas homozygotes rencontrés chez des sujets de race blanche.

D'autre part, Ernest Crevans a décrit un cas chez une femme d'origine japonaise.

Dreyfus, Chapira et collaborateurs rapportent un cas chez une jeune fille chinoise de Yuman (Extrême-Orient).

Cependant nous n'avons pas de statistiques montrant la fréquence de l'hémoglobinose C dans d'autres pays du Maghreb, comme le Maroc ou la Tunisie, qui sont pourtant voisins de l'Algérie ; manquent également les statistiques des autres pays de l'Ouest africain comme la Côte-d'Ivoire.

Les signes cliniques du début :

Parmi 75 cas lus dans la littérature :

— des signes liés à l'anémie (asthénie, céphalées, vertiges ou pâleurs sont notés chez 20 malades, soit 26 %) ;

— 12 sujets accusaient des douleurs abdominales (16 %) diffuses, sans vomissement ni arrêt de matières et de gaz (sauf un seul cas de digestion) ;

— des douleurs articulaires dans cinq observations ;

— des signes hémorragiques (épistaxis, hématurie, hémophtisie ou gengivorragie sont relevés chez 8 malades, soit 10,6 %).

Le tableau clinique proprement dit :

Contrairement à d'autres syndromes hémolytiques, l'Hb C ne donne pas de complications cardiaques, ni pulmonaires, ni vasculaires, ni musculo-squelettiques.

Son tableau clinique est largement dominé par la présence *d'une grosse rate* dont les caractéristiques sont les suivantes :

— Sa présence est constante à la palpation — sauf dans deux cas, celui de Ranney et collaborateurs et celui de J. Watson.

— Son volume est variable, débordant souvent le grii costal de 6 à 8 cm. Dans certains cas, elle peut atteindre l'ombilic (Diggs et Coll., Singer et Coll.), elle peut même arriver jusque dans la fosse illiaque gauche (Raynold), ou occuper la totalité de l'abdomen (Assaref).

— Sa consistance est ferme ou dure. sa surface lisse et bords réguliers. Les douleurs abdominales et de l'hypocondre gauche ressenties par la plupart des malades sont en grande partie liées à cette splénomégalie. Nous n'avons pas noté ici la présence de dolicomégasigmoïde comme dans deux de nos cas d'hémoglobinose C héterozygote.

— Nous avons retrouvé dans la littérature dix cas d'hémoglobinose C homozygote splénectomisés, auxquels nous joignons une onzième observation.

— La rate du malade de L.-W Diggs, 14 ans, a été enlevée en raison de douleurs abdominales intermittentes, persistant pendant plusieurs semaines, suivies de nausées, de vomissements et de ballonnement abdominal, simulant un syndrome d'occlusion intestinale aiguë. Cette rate pesait 2,300 kg et mesurait 200 mm/140 mm/100 mm.

A l'examen microscopique, le pulpe rouge contient beaucoup d'érythrocytes, abondance de tissus fibreux, sinus veineux dilatés, remplis de globules rouges, de quelques macrophages et de cellules endothéliales.

Par contre, ni cellules siklées, ni nodosités siderofibrotiques, ni hématopoïèse estra-médullaire.

Le malade de Bousser et Christol (37 ans) fut également splénectomisé pour douleurs spléniques dans l'hypochondre gauche. La rate pesait 910 g à l'examen microscopique ; importante anisocytose.

— Celui de Munsey, Wheby et A. Thorup fut splénectomisé pour une persistance d'une thrombopénie (48 000 mm³) avec un temps de saignement allongé associé à une anémie.

La rate pesait 1 kg, sa couleur se rapprochait de celle de l'acajou : ses follicules étaient petites et rares, quelques-unes seulement avaient des centres germinatifs. Les sinusoïdes de la pulpe rouge étaient dilatés et très chargés en

érythrocytes et en polynucléaires sequestrées, hyperplasie endothéliale et réticulaire ; petites follicules avec arthérosclérose relativement modérés.

— La malade rapportée par Assaref dans sa thèse fut splénectomisée pour grosse splénomégalie avec douleurs dans l'hypocondre gauche. La rate pesait 2,500 kg.

— Trois malades de Cabanne furent splénectomisés pour douleurs de l'hypocondre gauche. La splénectomie de l'un d'eux fut pratiquée à la demande du malade lui-même et pour des phénomènes mécaniques abdominaux (pesanteur, douleurs dans l'hypocondre gauche liés au volume élevé de la rate).

Du point de vue histologique, l'architecture de l'organe était sensiblement conservée, mais avec une intense congestion des cordons de Billroth effaçant en grande partie les sinus.

— Le malade de Conley et Krevans, 53 ans, et originaire de la Jamaïque, se plaignait de douleurs abdominales fréquentes depuis plusieurs années. Il fut splénectomisé en 1956 à l'hôpital de Baltimore (E.-U.) pour suspicion d'infarctus splénique.

— Le malade de Karl Singer (jeune noir de 29 ans) fut splénectomisé pour récidive des douleurs spléniques dans l'hypochondre gauche. La rate pesait 860 g et mesurait 18 × 15 × 3 cm. A l'examen microscopique, l'ensemble de l'organe est congestionné avec aspect hémorragique. Il n'y avait pas d'hémosiderine.

— Dans le cas de Hartz et Schwartz, il s'agissait d'un noir de 57 ans, présentant une grosse rate, des signes de décompensation cardiaque avec grosseur, hypertension à 18/12. Une douleur persistante dans l'hypochondre gauche avait fait pratiquer une splénectomie. La rate pesait 720 g ; sa pulpe était hémorragique avec sinus dilatés.

— Pour notre malade N° 4, l'indication de la splénectomie fut posée pour douleurs dans l'hypochondre gauche accompagnant une grosse rate et un chiffre plaquettaire s'abaissant parfois aux environs de 100 000.

La rate pesait 1,410 kg et se présentait histologiquement comme une rate hémolytique.

— Enfin le malade de Wallace et Jensens (noir de 58 ans) hospitalisé pour douleurs abdominales généralisées, mourut 48 h plus tard dans un tableau de Thrombose pulmonaire.

A l'autopsie la rate pesait 575 g avec nombreuses adhérences.

Le foie

attire peu d'attention, il est souvent de volume normal ou légèrement augmenté de volume ; il est à peine palpable à 1 cm ou à 2 cm en inspiration profonde. L'examen histologique est normal ainsi que les tests biologiques fonctionnels.

Cependant Assaref Régine a rapporté un cas d'un foie à structure histologiquement cirrhotique chez un homme de 42 ans qui présenta un syndrome d'hypersplénisme ayant conduit à la splénectomie.

L'ictère est très rarement observee.

La vésicule biliaire

L'association Hb C - lithiase vésiculaire existe, mais rarement notée dans l'hémoglobinose C en raison probablement de la discrétion habituelle de l'hémolyse. Quatre cas seulement ont été rapportés (R. Schneider et Coll., D.-W. Terry et Motulsky, Ransone, Raynold).

Nous en rapportons une cinquième.

Certains auteurs (Weins, Mientz) ont incriminé la lithiase dans le déterminisme des douleurs abdominales dans le cas des hémoglobinopathies. Cependant toutes les hémoglobinopathies ne s'accompagnent pas de lithiase et la cholecystectomie n'améliore pas les douleurs abdominales.

Une lithiase vésiculaire est assez rarement notée dans l'hémoglobine C, en raison probablement de la discrétion habituelle de l'hémolyse.

Le cœur

n'est pas augmenté de volume ; mais on peut noter un léger souffle systolique lié à la présence d'anémie (comme c'est le cas de notre malade N° 5), l'E.c.g. est normal.

Les reins

Peu de troubles renaux ont été notés dans l'hémoglobinose C homozygote (contrairement à l'association Hb S-C).

F.-D. Thomas et A. Motulsky ont rapporté le cas d'une jeune femme noire qui présentait une hématurie microscopique qui disparut spontanément quelques mois plus tard. Lewis décrit le cas d'un blanc de 23 ans d'Afrique du Sud d'origine hollandaise qui fut hospitalisé pour hématurie de courte durée manifestée par la présence de caillots dans les urines ; cette hématurie était accompagnée de douleurs lombaires.

La culture des urines était négative et la pyélographie I. V. révéla l'existence de reins fonctionnant normalement, sans aucune anomalie.

Cependant à la cystocopie on nota une vessie légèrement congestionnée, ainsi que l'orifice urétral droit.

Notre malade N° 4 avait un gros rein gauche constaté à l'U.I.V. interprété comme une néphromégalie congénitale.

Les troubles nerveux

Cabanne et Sarrouy ont insisté sur l'association possible de troubles nerveux ou psychiques avec l'hémoglobinose C. Ils avaient remarqué des anomalies électro-encéphalographiques parmi les neuf cas homozygotes découverts dans une seule famille.

Ces anomalies se caractérisaient par une labilité corticale avec des rythmes de fréquence variable instables, survenant par bouffées irrégulières avec existence d'éléments de type irritatif témoignant d'une certaine immaturité.

Ces anomalies électro-encéphalographiques conduisirent Cabannes et Sarrouy à intégrer cette hémoglobine C dans le cadre des syndromes neurohémolytiques.

Ranney et coll. constatèrent également des troubles psychiques chez un enfant noir de 3 ans 1/2 atteint d'ictère 2 ou 3 mois après la naissance. Cet enfant était retardé dans son développement et se trouvait dans un hôpital de réhabilitation avec le diagnostic de paralysie cérébrale de type choréoathétosique.

J.-L. Morgan et coll. décrivent chez une femme noire de 24 ans, des signes de débilité mentale.

Munsey et Whesby parlent d'une épilepsie idiopathique chez un homme de 50 ans.

A part ces quelques cas, les sujets atteints d'hémoglobinose C mènent une vie normale tant du point de vue physique qu'intellectuel. Les troubles neuropsychiatriques décrits semblent être dus à une pure coïncidence et n'entrent pas dans le cadre de cette hémoglobinopathie.

Signes vasculaires

sont presque totalement absents ; nulle part nous n'avons rencontré le cas d'ulcère aux jambes communément rencontrés dans la drépanocytose, l'Hb C thalassémie et la thalassémie majeure.

Les os

Les troubles osseux ou musculosquelletiques liés à l'hémoglobinose C sont très rares ; les malades gardent une constitution physique bien équilibrée et la majorité d'entre eux n'ont pas de dystrophie osseuse.

Cependant quelques cas ont été décrits.

Edington et Lehmann ont rapporté un cas de décalcification osseuse crânienne.

Chapira et Dreyfus ont décrit des ostéoporoses avec stries transversales de la voûte crânienne en poils de brosse chez une jeune fille chinoise de l'Extrême-Orient.

Les os du fémur et de la main du jeune malade de Lewis avaient une apparence ostéoporotique.

Le malade de 42 ans décrit dans la thèse d'Asseraf avait également des signes d'épaississement de la voûte crânienne décelés radiologiquement.

Cependant le cas d'ostéopétrose (cas N° 5) que nous rapportons personnellement ici peut être lié à une intoxication fluorique, étant donné que le malade est d'origine du département de Constantine, région nord-africaine reconnue pour sa richesse en phosphates fluorés.

Les signes hématologiques de l'hémoglobinose C homozygote

Ils peuvent se résumer de la manière suivante : anémie chronique modérée, normochrome et microcytaire, rarement hypochrome ; avec présence de nombreuses cellules cibles (40 à 60%) ; durée de vie des hématies écourtée ; augmentation de la résistance osmotique ; réticulocytose et bilirubinémie légèrement élevées, taux du fer sérique légèrement augmenté ; enfin tendance à la thrombocytopénie.

1°) Globules rouges

Ce chiffre érythrocytaire est en général peu abaissé, se situe entre 3 et 4 millions, avec un taux d'hémoglobine variant entre 8 et 14 gr. Certains auteurs ont cité des taux globulaires inférieurs à 3 millions ; 1 million chez une petite Chinoise étudiée par G. Dreyfus, Albary et Chapira ; 2 900 000 globures rouges chez une femme noire de 67 ans, observée par Tonaka et Konichi ; quelques malades présentant une polyglobulie dépassant cinq millions, tels les malades de W. Hartz, de Lewis, d'Anderson et de J.-H. Huissman.

Cette anémie, comme nous l'avons dit, est chronique, (8 000 000) normochrome et microcytaire, rarement hypochrome comme c'est le cas de notre malade N° 4. Elle s'accompagne de certaines altérations globulaires : anisocytose, poïkilocytose, annulocytose ou macrocytose ; mais l'altération la plus importante et la plus rencontrée est la **présence de cellules cibles ou target cells.**

On entend par là des cellules très plates, pauvres en hémoglobine c'est-à-dire des éléments chez lesquels la synthèse de l'hémoglobine est quantitativement diminuée. Ces cellules plates ont une plus grande résistance osmotique que les hématies normales. Leur diamètre est augmenté. On peut penser que ces cellules passent dans le sang, circulant à un stade où elles ne sont pas absolument à maturité, la combinaison de fer sous forme d'hème-globine n'étant pas encore achevée (Heilmeyer).

Les cellules cibles ont été remarquées pour la première fois en 1937, par Harden et Evans sur des préparations fraîches d'un malade atteint d'anémie : cellules falciformes ; mais elles doivent leur nom de target-cell à Barret qui étudia ces curieux érythrocytes dans diverses affections. Il trouva ce type de cellules avec une grande grande fréquence, dans le sang de malades atteints d'obstruction biliaire, de stéatorrhée, d'ictère ou d'anémie hypochrome.

Dameshek les remarqua avec une constance presque pathognomonique dans la thalassémie ; puis, il les rencontra également après splénectomie (Dameshek, Singer, Miller) et en cas d'atrophite splénique.

William, Valentine et Neel, du Département de Médecine de l'Université de Rochester, sont parvenus à produire artificiellement des cellules cibles sur le sang des individus normaux rendu hypertonique dans un milieu à l'oxalate de potassium ou avec Nacl. Mais les cellules cibles produites artificiellement

dans un tel milieu salé hypertonique reprennent leur forme normale une fois placées dans du sérum isotonique physiologiquement normal. De plus, elles diffèrent des cellules cibles pathologiques par le fait qu'elles n'ont pas une résistance accrue aux solutions salées hypotoniques.

La présence de cellules cibles dans l'hémoglobinose C est très significative, car elles y sont très nombreuses. On peut dire que, selon l'importance de ces cellules, l'HbC occupe la deuxième place après la thalassémie, mais leur taux est variable d'un cas à l'autre. Le plus souvent elles représentent un taux de l'ordre de 40 à 60 % et même plus. Ranney et collaborateurs, puis Cabannes et collaborateurs rapportent des cas où les cellules cibles occupaient la presque totalité de la lame.

Nous les avons personnellement rencontrées chez des malades atteints de delirium tremens et dans un cas d'hépatite. Cette signification chez de tels malades mérite d'être étudiée plus en détail.

Comme nous venons de le voir, les cellules cibles peuvent se rencontrer aussi bien dans les hémoglobinopathies et en dehors de celles-ci.

En définitive, la présence de cellules cibles est un signe de présomption et non un signe pathognomonique pour le diagnostic des hémoglobinopathies.

Durée de vie.

+ *La durée de vie des hématies.*

La durée de vie des hématies mesurée au moyen des méthodes d'Ashby ou par utilisation de chrome radio-actif paraît très écourtée. Dans l'hémoglobinose C homozygote, cette durée s'étale entre 12 jours et 55 jours (nl : 120 j.).

Cette destruction prématurée des hématies oblige la moelle osseuse à compenser cette perte par une production intense de cellules jeunes : érythroblastose médullaire plus ou moins forte avec augmentation des réticulocytes du sang.

+ *D'autres tests*

Bilirubine indirecte, urobiline fécale et urinaire sont légèrement augmentées et le fer sérique est normal ou peu élevé.

Le diagnostic biologique ou certitude a été envisagé dans la première partie, mais que nous pouvons résumer.

2° + Globules blancs.

Le taux des leucocytes est souvent légèrement élevé, variant entre 6 000 à 23 000 leur élévation s'explique par un simple mécanisme réflexe.

3°) Les plaquettes

Le taux de plaquettes reste habituellement dans les limites de la normale : mais quelques cas de thrombopénie modérée ont été signalés : Douglas Terry : 123 000 — Thomas Motulisky : 123 000 — Thomas Wheby : 48 000, 83 000. — Ernest Crevans : thrombopénie : 45 000.

Notre malade n° 4 avait également une thrombopénie moyenne associée aux troubles de coagulation.

La thrombopénie est due au disfonctionnement splénique (hypersplénisme) lorsqu'elle est associée aux troubles de coagulation, elle nécessite une *splénectomie* qui améliore habituellement le chiffre plaquettaire.

Cependant, avant d'atteindre le taux normal, il y a d'abord une thrombocytémie transitoire d'intensité variable pouvant durer des mois ou des années. (Voir observation N° 4).

En définitive, le diagnostic de l'hémoglobinose C se fait essentiellement sur les méthodes physico-chimiques (Electrophorèse, chromatographie, tests de solubilité) dont nous avons donné quelques principes de base dans la première partie de ce travail. (Voir chapitre II de la première partie).

CHAPITRE IV

L'HÉMOGLOBINOSE C HÉTÉROZYGOTE

A) L'HÉMOGLOBINOSE C HÉTÉROZYGOTE ou Hbc - TRAIT SIMPLE

Les hétérozygotes sont des sujets qui ont hérité un seul gène d'un de leurs parents. Ils sont en général des porteurs sains de la tare génétique et ne manifestent dans la majorité des cas aucun symptôme pathologique.

1°) *Sur le plan clinique.*

Leur développement est normal, leur état général satisfaisant ; ils peuvent effectuer leurs occupations dans les conditions physiques favorables. L'hépatosplénomégalie est notée rarement, comme c'est le cas de l'observation N° 2, et l'ictère est absente.

La plupart d'anomalies cliniques décrites dans l'hémoglobinose C hétérozygote sont souvent indépendantes de cette tare et n'ont aucun rapport avec elle. Nos trois observations décrites illustrent typiquement cette conception.

La présence de troubles gastro-intestinaux décrite dans le cas N° 1, avec pharyngite ; la polyvalvulopathie dont est atteinte cette mère de 8 enfants ne s'inscrivent pas dans le cadre clinique de l'hémoglobinose C.

D'autres auteurs ont fait la même remarque dans ce même ordre d'idée.

Cabannes a rapporté un cas d'HbC avec pleurésie séro-fibrineuse, il a également décrit dans une famille porteuse d'HbC et présentant des anomalies importantes électro-encéphalographiques.

Cependant un signe clinique, quoique rare, mais qui est commun à toutes les variantes d'HbC et qu'on rencontre également dans d'autres hémoglobinopathies, est la présence des douleurs abdominales qu'accusent certains malades. Ces douleurs donnent un tableau d'un abdomen aigu, parfois accompagné d'un météorisme important, sans vomissement, sans diarrhée ni constipation. Ce syndrome est dans certains cas très douloureux, à tel point qu'on est amené à consulter un chirurgien et à faire une laparatomie.

Leur pathogénie n'est pas très claire sur trois de nos malades atteints d'HbC hétérozygote ; deux ont accusé ce syndrome (cas N° 2 et N° 3). Nous avons essayé d'expliquer ces douleurs de la manière suivante :

— Pour le cas N° 2, il est attribué à un double mécanisme :

a) d'une part à la présence à la fois d'un gros foie et d'une grosse rate qui provoquent un tiraillement continu de la paroi abdominale ;

b) d'autre part, à la présence d'un dolicosigmoïdite probablement congénital qui provoque à son tour une compression mécanique de la paroi abdominale.

— Pour le cas N° 3 :

a) Le gros foie qui a été palpé à la première hospitalisation n'a pas été ressenti à la deuxième hospitalisation et la rate non plus n'a pas été volumineuse, tout au plus une petite encoche perçue à la radio. Donc on peut éliminer cette cause comme étant responsable de ces douleurs. D'autre part, cette malade n'avait pas de gros reins, l'U.I.V. était normale.

b) Cependant elle avait également un dolico-mégasigmoïde qui, à notre avis, peut expliquer ces douleurs à prédominance dans l'hypochondre gauche et à irradiation dans la fosse iliaque gauche.

2°) *Sur le plan hématologique.*

Deux signes restent constants :

— La présence de cellules cibles ;

— Et l'augmentation de la résistance osmotique aux solutions hypotoniques.

Les autres critères d'hémolyse sont inconstants et souvent négatifs. Dans la majorité des cas, ces malades ne sont pas anémiques ; ils ont un taux globulaire qui s'échelonne aux environs de 4 millions et la durée de vie des hématies est normale. Cependant le cas N° 3 avait une légère anémie hypochrome avec un taux de fer sérique bas, pour lequel on n'a pas trouvé d'explication.

3°) *Sur le plan biochimique.*

C'est la présence d'HbA+C qui fait tout le diagnostic.

B) L'ASSOCIATION HÉMOGLOBINE C+S

Considérations générales

L'association hématologique C-S fut découverte en 1950 par Itano et Neel en examinant à l'électrophorèse les préparations d'hémoglobine des membres de familles noires américaines. Dans ces familles, on retrouvait un ou plusieurs enfants présentant le tableau hématologique d'une anémie à cellules falciformes, mois d'évolution moins sévère que normalement et surtout particulière par le fait que les érythrocytes d'un seul parent présentaient dans chaque cas la dystrophie ; l'autre était apparemment normal. En examinant l'hémoglobine de ces derniers à l'électrophorèse, on retrouva dans chaque cas la présence de deux composantes, l'une correspondant à l'hémoglobine adulte, l'autre représentant un type entièrement nouveau d'hémoglobine migrant comme un ion positif à PH 6,5 et à vitesse plus rapide que l'hémoglobine falciforme, mais plus lente que celle-ci à PH 8,6. Les enfants atteints d'anémie présentaient également cette hémoglobine, mais associée ici à l'hémoglobine S des hématies falciformes.

Cette association représentait depuis cette date un nouveau syndrome hémolytique héréditaire semblable à celui de la maladie drépanocytaire. L'existence de ce syndrome fut confirmée un an plus tard par Kaplan, Zuelzer et collaborateurs.

Depuis lors, des cas similaires sont découverts à un taux beaucoup plus fréquent que l'hémoglobinose C homozygote. Chernoff, puis Hook et Cooper (1956) ont estimé que le nombre de cas de maladies Hb S-C aux Etats-Unis dépassait 10 000, soit un cas pour 1 500 noirs, contre un cas d'Hb S-S pour 6 000 habitants noirs des Etats-Unis et également contre un cas d'Hb C-C pour 6 000 habitants.

Edington et Lehman, au cours d'une enquête au Ghana totalisant à peu près cinq mille individus, découvrirent au moyen des méthodes électrophorétiques des cas d'Hb S-C encore beaucoup plus importants que ceux de l'Hb C-C ou de l'Hb S-S pur, soit :

Type hémoglobinique	*Nombre de cas*
Hb A-A	2 586
Hb A-S	739
Hb A-C	498
Hb S-C	143
Hb S-S	95
Hb C-C	41

La maladie à Hb S-C est due à la mutation de deux gènes allelomorphes S et C. Le malade qui en est atteint doit par conséquent recevoir le gène pour l'Hb S d'un parent et pour l'Hb C d'un autre parent.

Il s'agit donc d'une double hétérozygotée au sein de laquelle les hémoglobines C et S sont théoriquement en quantité à peu près égale.

Ce nouveau syndrome a des conséquences cliniques plus graves que celles de l'hémoglobine C homozygote, en raison de la présence d'hémoglobine S responsable des hématies falciformes, hématies très fragiles et plus facilement détruites que les hématies normales.

L'anomalie de leur forme peut dans certaines conditions d'hypoxie entraîner une augmentation de viscosité de sang et par là entraîner un ralentissement circulatoire dans certains organes avec possibilité d'ischémie, de thrombose ou d'infarctus par suite d'obstruction mécanique de petits vaisseaux capillaires par les cellules siklées : celles-ci ont perdu leur propriété de rouleau-formateur que possèdent les hématies normales (Bunding - 1939), ce qui ne favorise plus leur glissement les unes sur les autres.

Les organes plus facilement atteints sont : les poumons, la rate, les os, la moelle hématopoïétique, le cerveau, les yeux et les reins. Selon la plupart des auteurs, ces organes, sont plus fréquemment atteints que dans l'hémoglobinose S, mais à un degré moins sévère. Cependant la maladie à cellule falciforme + HbC est moins sévère que la maladie à cellule falciforme pure pour les raisons suivantes :

1°) la présence du gène de l'Hb C atténue la virulence de l'Hb S par phénomène de dilution intermoléculaire ;

2°) quoique les complications cliniques de l'Hb S-C soient semblables et plus fréquentes que celles de la siklémie, elles sont cependant moins sévères dans leur manifestation. Dans la moitié des cas, la tare érythrocytaire reste latente.

LES DIFFÉRENTS ASPECTS CLINIQUES DE L'HÉMOGLOBINE C+S

L'âge des malades.

De l'avis de la plupart des auteurs, l'âge moyen du début de la maladie se situe entre 20 et 26 ans.

Le plus jeune des malades observé par Douglas Terry et collaborateurs avait 3 mois. (Ce nourrisson était asymptomatique).

Celui de Georges River avait 14 mois.

Le plus vieux (celui de Conley) avait 74 ans.

Beaucoup des malades présentent des complications aux environs de 30 ans.

Les signes cliniques et hématologiques :

1°) *Les signes hématologiques.*

Les signes hématologiques sont à peu près identiques à ceux de l'hémoglobine C homozygote. Mais trois signes la distinguent :

1° Le test de falciformation positif ;

2° Les cellules cibles encore plus nombreuses, 50 à 80 %.

3° L'anémie nettement hypochrome dans la majorité des cas.

Cette hypochromie est génératrice d'hypoxie et facilite à notre avis la falciformation intravasculaire avec les accidents thrombotiques qu'elle entraîne au niveau des différents tissus.

2°) *Les signes pulmonaires.*

Il existe une forte incidence de manifestations pulmonaires au cours de la maladie à Hb S + C. Certains auteurs (J.-L. River) l'estiment à plus de 5 % dans l'ensemble, depuis les trachéobronchites jusqu'aux infarctus et embolies pulmonaires. Kaplan, Zuelzer et Neel ont fait remarquer que les jeunes enfants atteints de cette affection ont une tendance à présenter des infections respiratoires à répétition : coryza, rhinite, pharyngite, bronchite.

Ces infections répétées favorisent la falciformation et la déglobulisation.

Anderson et Warre rapprochent les manifestations pulmonaires à celles de la drepanocytose.

P. Giraud, A. Orsini et G. Boyer font remarquer que 38 % de ces infections sont résistants aux antibiotiques, mais elles sont très sensibles aux transfusions de plasmatisées qui parfois accélèrent la disparition des signes cliniques pulmonaires et radiologiques.

Pneumopathies

La **pneumonie** est le symptôme le plus fréquemment rencontré dans la maladie à Hb S - C. Joshwa A. et Becker l'ont rencontrée dans 45 % de leurs malades traités, souvent associée à la crise hémolytique et dans certains cas à l'infarcissement pulmonaire.

Infarctus pulmonaire

Plusieurs cas d'**infarctus pulmonaires** sont cités dans la maladie à Hb S - C.

Francis Lau rapporte un cas d'un ouvrier agricole noir de 34 ans, atteint d'Hb S - C et qui mourut à l'hôpital de Haklama d'infarctus pulmonaire. Ce jeune malade présentait dans ses antécédents des épisodes répétés d'infection respiratoire, pneumopathies, hémophtisie, épitaxis, dyspnée d'effort. Au moment de sa dernière hospitalisation, il présentait des signes électriques du cœur pulmonaire aiguë avec tendance au collapsus cardio-vasculaire, avec, en plus, des signes de thrombophlébite.

J. Reynolds et coll. (Texas) cite trois cas d'infarctus pulmonaire associés à la grossesse :

— Le premier cas : à la fin du troisième trimestre de grossesse chez une primipare de 21 ans ;

— Le deuxième cas : à la fin du troisième trimestre chez une pluripare, à sa troisième grossesse ;

— Le troisième cas : chez une patiente de 28 ans dont l'infarctus pulmonaire se déclencha deux jours après l'accouchement.

Embolies pulmonaires et morts subites

Edington et Lehmann rapportent plusieurs cas de mort subite par embolie pulmonaire observés chez les femmes noires ghanéennes au cours du dernier trimestre de la grossesse ou au moment de leur accouchement.

Curtis a également observé plusieurs cas de mort subite par embolie chez les femmes enceintes et pense que ces morts subites par embolie sont dues à des infarctus osseux vertébraux ou autres, accompagnés d'embolie graisseuse. A l'appui de son hypothèse, il rappelle les douleurs osseuses, spécialement dorsales dont se plaignent les femmes en état de grossesse et chez lesquelles on constate des remaniements osseux importants, érosion, avec diminution de l'espace intervertébral.

Cette hypothèse est confirmée par Moseley de New York qui a aussi enregistré des modifications et des douleurs de la colonne dorsale et lombaire par hyperplasie de la moelle chez les femmes en grossesse.

On peut, en définitive, conclure que la grossesse expose aux complications pulmonaires et qu'elle est la cause fréquente de mortalité pendant ou après l'accouchement chez les femmes atteintes d'Hb S - C.

Pathogénie

La pathogénie de complications pulmonaires au cours de la maladie à Hb S - C peut se résumer de la manière suivante :

— 1) La présence de deux hémoglobines anormales S - C accroît l'interaction moléculaire, surtout si le taux de l'Hb S est supérieur à celui de l'Hb C. Cette interaction diminue la solubilité structurale de l'Hb ; celle-ci se cristallise à l'intérieur de l'hématie et l'oblige à se falciformer.

— 2) Altération métabolique cellulaire avec changement de structure enzymatique dans d'autres tissus que l'Hb (Lau) avec possibilité de thrombose et d'infarctus ou de nécrose tissulaire pulmonaire sans thrombose (Kimmelstield).

— 3) Les facteurs infectieux accroissent le métabolisme cellulaire et accentuent la falciformation.

— 4) La présence des cellules falciformes augmente la viscosité sanguine, entraîne un ralentissement circulatoire avec baisse de la pression partielle de l'O, d'où possibilité d'un shunt artério-veineux (Moser et Shea) dans les artérioles pulmonaires rétrécies provoquant une anoxie responsable de la thrombose.

3° *La pathologie de la rate dans la maladie à Hb S + C*

La rate est l'organe le plus touché en raison de son lit sinusoïdal complexe dans lequel stase et basse tension d'O 2 sont à leur maximum.

Son atteinte est encore beaucoup plus grave que dans l'hémoglobinose C homozygote en raison de certaines complications auxquelles elle est sujette.

● Le degré de la splénomégalie varie, pouvant atteindre 15 cm en dessous du rebord costal. Elle est de surface lisse et ferme, souvent douloureuse.

Des facteurs infectieux ou parasitaires associés peuvent intervenir dans le déterminisme de la splénomégalie.

Chernoff parle d'une rate qui au début d'une infection respiratoire s'accrut de 10 cm, puis revint à sa taille normale 5 à 6 jours après.

Certains auteurs ne constatent pas de splénomégalie chez quelques-uns de leurs malades. Sur 75 de ses malades, J. River a constaté 1/3 de sujets chez qui la rate n'était pas hypertrophiée.

Mais l'absence de splénomégalie n'exclut pas qu'elle était augmentée de volume antérieurement chez les malades.

● **La rate peut en effet s'atrophier** à la suite **de thrombose et d'infarctus.**

Les découvertes post-mortem ou les interventions pour splénectomie permettent d'établir une comparaison entre les rates congestives et volumineuses de l'hémoglobinose C homozygotes et les rates atrophiques, fibrotiques ou calcifiées de l'Hb S + C.

— Edington rapporte 5 cas d'Hb S + C où le poids de la rate se situait entre 315 et 850 g.

— Curtis fait le rapport d'une rate qui pesait 1 400 g.

— J.-L. River a observé une rate de 1 400 g. En dehors de ces quelques grosses rates, beaucoup de rapports font état de rates atrophiques :

— Ober : 70 g.

— Conley : 40 g.

— Huestis : 23 g.

— Franciston : 10 g.

— William Boher : 70 g.

— Vans et Fisher : 75 g.

● Jacques Reynold a observé chez un malade de 46 ans atteint d'Hb S + C *une rate calcifiée,* perçue faiblement à la radio, centrée dans le quadrant supérieur gauche.

Infarctus spléniques

Les premiers accidents d'infarctus de la rate furent observés par Henderson et Thoruell, en 1946, sur des militaires noirs américains atteints d'Hb S trait et qui voyageaient dans des aviens à cabine non pressurisée à haute altitude.

Dans ces conditions les auteurs remarquèrent une augmentation des hématies falciformes dont le taux baissait rapidement après l'administration de l'O^2. Cette baisse de pression de l'O^2 conduit à des infarctus de la rate dont les premiers symptômes sont : une douleur vague, indéfinie, abdominale avec sensation de distension abdominale, de nausées et de vomissements, suivie d'une douleur vive dans l'hypochondre gauche, gênant la respiration et quelquefois suivie de syncope. La rate est grosse et très douloureuse. Si ces symptômes durent longtemps, les complications surgissent : abcès sous-phréniques, écoulement pleural, nécrose de la rate et même rupture de la rate. A la radio, on rencontre fréquemment des iléus localisés.

Les premiers cas d'infarctus spléniques chez des malades atteints d'Hb S - C ont été rapportés par Smith et Conley chez 15 malades, dont 11 atteints d'Hb A S et 4 d'Hb S C au cours d'un vol en avion. Un de ces quatre malades fit une rupture de la rate. Sweenez, en 1957, a également observé un infarctus de la rate chez un noir de 29 ans, après un voyage en avion.

Depuis cette date, de nombreux cas d'infarctus, survenant chez des gens atteints d'Hb S - C et voyageant en avion à cabine non pressurisée, sont souvent enregistrés chez des sujets mâles.

En 1956, William-A. Colleman et coll. ont rapporté le premier cas d'infarctus de la rate chez une jeune femme de 19 ans pendant un voyage en avion, de Californie à New York.

Dans le cas N° 7 que nous rapportons personnellement, les troubles observés au cours du vol étaient probablement liés à un même phénomène splénique précocement arrêté.

Abcès de la rate

L'abcès de la rate s'observe également dans la maladie à Hb S - C.

La première observation faite par Goldenberg en 1935, concerne un abcès de la rate chez un garçon de 11 ans d'origine sicilienne, atteint d'Hb S - thalassémie à la suite d'une ostéomyélite à salmonella enteriditis. Il fut atteint d'un abcès de la rate causé par le même germe, retrouvé huit mois après la splénectomie dans la plaie opératoire.

En 1962, Cockshott et Weaner (Nigéria) décrivent six cas d'abcès spléniques primaire tropical ; quatre malades (deux enfants et deux adultes) étaient sicklémiques et un autre malade était un garçon de 13 ans atteint de la maladie à Hb S - C.

Les signes cliniques d'abcès splénique dans l'Hb S - C ou Hb S - S sont :

— présence d'une grosse rate, dure, voire pierreuse avec fièvre élevée survenant chez un africain connu pour avoir l'Hb S - C ou S - S et ayant ou non les signes d'ostéomyélite.

— à la radio : coupole diaphragmatique surélevée surmontant un fin croissant gazeux.

— état fébrile avec frissons.

— le drainage chirurgical ramène du pus.

Le mécanisme pathogénique de la formation de cet abcès est encore discuté :

— selon Cockschott et Wearner, l'abcès de la rate dans l'Hb S - C est stérile et provient de la thrombose vasculaire ou d'infarctus splénique ; il est gazeux par l'oxygène des hématies et le gaz carbonique libre par les bicarbonates du sang.

— Selon Pieters et Lambotte, un facteur infectieux bactérien serait associé.

Autres anomalies spléniques nodosités sidérofibrotiques

La présence de nodosités sidérofibrotiques est une découverte couramment rencontrée sur les rates des malades sickléniques. Elles ont été remarquées également chez les malades atteints d'Hb S - C.

— J. River rapporte 1 cas sur 75 de ses malades atteints d'Hb S - C.

— Jacobson en a décrit 4.

— Edington et coll. rapporte deux cas de mort subite par Hb S - C ; l'autopsie révéla la présence de nodules sidérofibrotiques.

Les nodules sidérofibrotiques surviennent sur des rates qui ont subi plusieurs remaniements thrombotiques et infarctifs. Leur présence explique tout le mécanisme des douleurs abdominales chez des malades atteints d'Hb S ou S - C par thrombose. Elles n'ont pas été remarquées dans les cas d'Hb C homozygote.

4°) Les manifestations rénales et génito-urinaires dans la maladie à Hb S-C.

Hématurie

Avant la découverte de l'hémoglobinose C par Itano et coll. on incriminait la maladie sickl cell trait comme étant responsable de la plupart des cas d'hématurie rencontrés chez les noirs. Peu après l'identification exacte de l'hémoglobinose C de nombreux auteurs tels que Green, Lockarht, Smith, Abel et Brown, Harrisson, Lévy, Grizzy et Goodwin modifièrent leur conception lorsque, en vérifiant les images électrophorétiques de la plupart de leurs malades, ils s'aperçurent que la majorité d'entre eux étaient des hémoglobinoses S - C.

Chapmann et coll. : sur 76 cas de grosses hématuries observées durant une période de 4 à 5 ans à l'hôpital de Hines, d'Illinois, remarquèrent que 22 cas de ces hématuries étaient rencontrés chez les noirs et parmi eux 14 avaient de l'Hb S - C.

J.-L. River et B. Robinson firent la même constatation : sur 75 de leurs malades atteints d'Hb S - C, 14 présentaient plusieurs périodes d'hématurie.

Vander Sar rapporte aussi un cas d'hématurie chez une jeune femme noire de 22 ans, avec attaque répétée des douleurs articulaires sans signes de cirrhose ni de tuberculose.

Chapman, Reader, Friedman et Baker (1955), passant en revue les cas d'hématurie se présentant dans la maladie à Hb S - C, considérèrent le rein comme étant particulièrement sensible aux effets de choc, d'infarctus et d'ischémie et suggérèrent que l'anoxie favorisant la siklisation des hématies pouvait léser le parenchyme rénal.

L'hématurie observée au cours de l'Hb S + C se produit brusquement sans prodromes et durant quelques jours ou même des semaines et régresse spontanément avec possibilité de rechute ;

— elle est indolore ;

— survient spécialement à l'âge adulte entre 25 et 60 ans ;

— n'est pas accompagnée des troubles de coagulation ;

— n'a aucune étiologie hépatique (cirrhose) ni tuberculeuse.

— se localise, dans la majorité des cas, dans le rein gauche.

L'explication de cette prédominance dans le rein gauche consiste dans le fait que le drainage veineux du rein gauche favorise la stase.

Lund et coll. ont rapporté 7 cas de grosses hématuries dont 6 étaient localisées unilatéralement dans le rein gauche et le 7e de localisation bilatérale.

5°) Complications osseuses dans la maladie à Hb S - C

Les os subissent des conséquences pathologiques parce qu'ils contiennent de la moelle hématopoïétique. Les plus atteints sont les os de la colonne verté-

brale, de la crête iliaque, des os plats du sternum. Cockchott a classé en trois groupes les différents facteurs capables de produire des modifications osseuses :

— 1) les facteurs liés à l'hyperplasie médullaire ;

— 2) ceux liés à l'infarctus osseux ;

— 3) enfin ceux associés à une infection spécialement à Salmonella.

1) Les modifications osseuses liées à l'hyperplasie médullaire

• Au niveau du crâne : le diploë est élargi, la table externe du crâne est amincie. L'élargissement du diploë a été observé dans la maladie cellule falciforme pour la première fois en 1929 par Rose, confirmé en 1937 par Diggs et coll.

• Au niveau des vertèbres, spécialement vertèbres dorsales et lombaires : Amincissement trabéculaire des corps vertébraux avec déformation de la structure osseuse, l'ensemble donnant l'aspect des « vertèbres poissons » ou « vertèbres de morue ». — Ostéoporose.

• Au niveau de la hanche, trois types de modifications peuvent se voir :

— possibilité d'ortéochondrite dissécante par affaissement de l'os sub-

— trabéculation ostéoporotique grossière avec un degré de coxavara, chondrial sous-jacent,

— pincement de l'interligne coxofémoral ;

• Au niveau des petits os de la main : amincissement de la corticale, surtout chez l'enfant.

2) Les modifications osseuses liées aux infarctus osseux

• La principale et la plus fréquente est l'ostéonécrose de la tête fémorale, se produisant par stase vasculaire et anoxie locale.

Fréquence : 20 à 30 %. Elle s'accompagne souvent d'arthrite de la hanche, de douleurs violentes avec limitation des mouvements. Les signes radiologiques n'apparaissent qu'au bout de trois ou quatre semaines après le début de la crise.

• Cette lésion peut aussi se voir au niveau de la tête humérale,

• ou au niveau de l'épaule.

Pollen rapporte le cas d'une jeune femme noire âgée de 29 ans, née au Ghana et qui avait vécu en Grande-Bretagne durant quatre ans. Au cours de son séjour dans les montagnes d'Autriche, elle accusa des douleurs vives a l'épaule gauche avec limitation des mouvements. L'examen radiologique et histologique révéla la rupture du tendon supra-suppinateur, la nécrose de la tête humérale avec subluxation de l'épaule. Son séjour dans les montagnes a probablement provoqué un certain degré d'hypoxémie qui a précipité l'infarctus huméral.

• Des érosions vertébrales, surtout dorsales et lombaires, ont été observées chez les jeunes atteints d'Hb S - C.

• Des déformations osseuses des mains, raccourcissement des doigts, dactilytes ont été également observés chez les enfants atteints d'Hb S - C.

3) Les modifications osseuses liées à l'infection

Plusieurs cas d'ostéite à Salmonella ont été décrits par Hendrichse et Collard et autres chez les malades atteints d'Hb S - C. Cependant une Salmonella typhique et E. Coli furent isolées respectivement dans deux cas d'ostéomyélite (J.-L. River) ; Hook, en 1957, a trouvé 27 cas de Salmonella.

Le mécanisme de l'entrée de germes dans la circulation et leur acheminement dans les tissus osseux a été expliqué par possibilité de micro-infection dans les petits vaisseaux en même temps que des infractions osseuses. — L'avis de la plupart des auteurs est que l'infection suit toujours l'infarctus.

6° L'atteinte des articulations au cours de maladie à Hb S - C

La circulation du sang tend à être lente dans les vaisseaux qui irriguent le cartilage des extrémités des os longs, favorisant la falciformation des hématies, d'où blocage des capillaires, thrombose et spasme vasculaire.

Si la partie affectée est assez large, la destruction osseuse s'ensuit avec affaissement de l'os subchondrial, distorsion de la surface articulaire.

Les jointures les plus atteintes sont, par ordre de fréquence : les épaules, les articulations coxofémorales, puis les articulations des genoux, des chevilles et des poignets.

Ceci explique pourquoi la plupart des malades accusent des douleurs articulaires au moment de la crise.

7°) Les manifestations oculaires de l'hémoglobinose S + C

Depuis ces treize dernières années : un bon nombre de cliniciens, spécialement les ophtalmologistes ont été frappés par la fréquence de manifestations oculaires chez la plupart des malades noirs dont les images électrophorétiques révélaient la présence d'hémoglobinose S + C.

Ces manifestations font l'objet de nombreuses publications et sont considérées comme étant liées sur le plan pathogénique à cette hémoglobinopathie.

— Edington et Sarkies (1952) rapportent le cas d'un malade atteint d'Hb S + C, et qui présentait à l'examen du fond d'œil les images de microanévrysme caractérisées par la présence d'un filet de formation néovasculaire intéressant surtout des petites veinules et artérioles périphériques de l'œil ; envahissant progressivement l'humeur vitrée créant des hémorragies et de la rétinite proliférente. La présence de ces anévrysmes et de ces hémorragies rétiniennes sont responsables de troubles brusques de la vision. Elles sont dues à l'engorgement de ces petits vaisseaux oculaires par les cellules siklées.

— Smith et Conley (1954) décrivent trois cas d'hémorragie de l'humeur vitrée sur 27 de leurs malades atteints d'Hb S + C. Un des trois malades avait d'abord une dilatation anévrysmale au voisinage de la macula de l'œil droit.

Un an plus tard, l'œil gauche présentait également les mêmes lésions avec des aspects hémorragiques.

— Hannon (1956) vérifiant les hémoglobines de 140 malades vus entre 1932 et 1952 et considérés comme atteints d'anémie Sikl cell s'aperçut que 20 d'entre eux étaient des cas d'Hb S + C. Parmi ces derniers, 7 (sur 20) présentaient des lésions oculaires avec hémorragies du vitré. Chez 53 malades de ce groupe (de 140) qui étaient des sichlémiques confirmés, on retenait également des troubles visuels. Cependant le F. O. révélait seulement la présence de veines rétiniennes tortueuses et dilatées mais sans hémorragies de l'humeur vitrée. Cet auteur considérait par conséquent cette dernière complication comme étant spécifiquement liée à l'Hb S + C.

— Kennedy et Cope (1957) décrivent le cas d'une gliose rétinienne avec hémorragie vitreuse qui évolua finalement vers l'uvéite.

— Isbey et Coll. (1958) décrivent trois cas d'hémorragie vitreuse spontanée avec gliose rétinienne.

L'un de ces trois malades fut énucléé pour détachement rétinien.

— Goodman et Coll. (1957) rapportent des cas de rougeur diffuse de la chambre interne de l'œil qui changeait de position à plusieurs reprises et disparaissait spontanément.

— Smith et Crevans (1959) observent 8 cas d'hémorragie vitreuse observés sur 43 de leurs malades atteints d'Hb S + C.

— Le rapport de Stewart (1960) sur 9 cas d'Hb S + C présentant des complications oculaires résume à peu près tout ce qu'on peut rencontrer comme signes oculaires liés à l'hémoglobinose S + C.

Le premier cas concerne un jeune noir ghanéen de 29 ans apparemment bien portant et qui était venu consulter pour avoir des lunettes.

Ce jeune malade avait présenté dans son enfance plusieurs épisodes des douleurs articulaires.

Le F. O. révéla des communications périphériques artéro-veineuses avec dilatation variqueuse, et fibrose de l'œil droit.

Tandis que l'œil gauche présentait de l'hémorragie vitrée.

Sa formule sanguine était normale.

Le deuxième cas : Il s'agissait également d'un jeune noir ghanéen de 24 ans qui était venu consulter pour troubles de la vision après avoir reçu un coup sur l'œil. Il avait accusé souvent dans son enfance des douleurs répétées dans les bras et jambes.

L'examen ophtalmologique révèle une choroïdorétinite associée à la thrombose veineuse de la rétine.

Son taux d'Hb était à 10,5 %. Il fut traité au diamox et prednisone chaque jour, mais il n'y eut pas de progrès. L'hémorragie persista et l'œil droit devint hypotonique. Plus tard l'œil gauche présenta également des images hémorragiques des veines périphériques.

Le troisième cas est une femme noire du Nigéria, 21 ans, qui était venue consulter pour troubles de la vision depuis quatre mois. Elle avait eu dans son enfance des douleurs articulaires répétées avec une seule fois une hématurie.

L'examen ophtalmologique mit en évidence la présence de fibrose rétinienne périphérique, des filets anostomotiques et des hémorragies vitrées.

L'hémogramme montrait 4 millions de globules rouges et 73 % d'Hb hypochromie, avec des cellules cibles nombreuses.

Le cas N° 4 concerne un noir de la Jamaïque âgé de 28 ans qui se présenta à l'hôpital pour perte de vision à l'œil gauche. Ce malade était atteint de syphilis congénital qui fut soignée par la pénicilline.

Le F. O. montrait le vitré remplie de cordons et d'épaisses opacités derrière lesquelles on constata un décollement rétinien.

Ce malade était anémique avec la présence de nombreuses cellules cibles.

Le malade fut traité par cortisone et atropine avec amélioration, mais un an plus tard, l'autre œil présenta des images hémorragiques de l'humeur vitrée avec baisse d'acuité visuelle.

Cas N° 5 : (frère du cas N° 4) Un homme noir de la Jamaïque, âgé de 34 ans, fut examiné pour des lésions oculaires.

On note des antécédents d'ostéomyélite dans son enfance.

L'examen ophtalmoscopique révèle la présence des arcades anostomotiques des vaisseaux périphériques de la rétine et de la fibrose.

Le cas N° 6 : un noir de la Jamaïque âgé de 28 ans, se plaignait de perte de vision progressive de l'œil gauche.

Il avait eu des attaques répétées des douleurs articulaires dans son enfance. Le F. O. montrait le décollement exsudatif de la rétine gauche tandis que dans l'œil droit il y avait présence de vaisseaux anostomiques se terminant par des dilatations bulbeuses entourées d'hémorragies superficielles périphériques. Il était légèrement anémique normochrome et normocytaire.

Le cas N° 7 : Un noir nigérien de 28 ans vient consulter pour vision floue dans l'œil gauche.

L'examen de F.O. montre la plupart des veines périphériques se terminant en forme de brosse, avec présence de fibrose au rebord périphérique.

Son sang était hypochromique avec beaucoup de cellules target et de cellules falciformes.

Cas N° 8 : Un jeune noir de la Jamaïque, 28 ans, se plaint de brouil-

lard survenu brusquement dans l'œil gauche depuis deux semaines. Le F.O. montrait la présence d'opacités de l'humeur vitrée avec fibrose rétinienne.

Le cas N° 9 : une femme noire de la Jamaïque : 32 ans se présente à l'hôpital pour baisse progressive de la vision.

Au cours de sa dernière grossesse, elle avait présenté une crise sévère des douleurs articulaires avec pyrexie et troubles pulmonaires qui furent considérés comme étant d'origine embolique.

Elle présenta également des douleurs répétées vasculaires dans les gros orteils qui nécessitèrent une sympathectomie.

L'examen ophtalmoscopique montra l'atteinte périphérique des vaisseaux oculaires : dilatation anévrysmale de l'uvéite postérieure, hémorragie de vitrée. Le malade avait une légère anémie hypochrome.

L'atteinte oculaire est due par suite de l'obstruction mécanique des petits vaisseaux capillaires par les globules rouges siklés.

Cette atteinte se limite aux vaisseaux périphériques.

C'est pourquoi les symptômes oculaires peuvent rester latents ou parfois passer inaperçus si l'on ne fait pas un examen de F. O. approfondi (Stewart).

Le symptôme principal est une rétinopathie.

Plus de 31 cas de complications oculaires ont été décrits jusqu'à présent. Le symptôme essentiel reste la rétinopathie dont les caractéristiques principales peuvent être résumées d'après Stewart de la façon suivante :

1) communication artério-veineuse anostomotique avec terminaison bulbaire ou dilatations variqueuses.

2) Terminaisons brossiformes des capillaires rétiniennes périphériques avec de nouvelle formation vasculaire.

3) Apparition d'atrophie choroïdo-rétinienne.

4) fibrose périphérique.

5) présence de surfaces rouges que l'on a attribuées à des hémorragies prérétiniennes ou subrétiniennes.

6) thrombose des veines rétiniennes périphériques.

7) détachement exsudatif de la rétine ; la rétinite proliférente est souvent associée à de l'hémorragie vitreuse de l'uvéite ou éventuellement au cataracte.

De l'avis de la plupart des auteurs, l'hémorragie de l'humeur vitrée est plus fréquente dans l'Hb S + C que dans la drépanocytose. Elle n'a été remarquée dans ce dernier cas que par Ibsey et Coll, chez un enfant noir de 11 ans et par Goodman et Coll. dans un cas d'Hb S + D.

On peut donc considérer cette complication comme étant liée spécifiquement à l'Hb S + C.

Le traitement des complications oculaires se résume essentiellement au repos prolongé au lit pendant six semaines au moins pour faciliter la résorption de l'hémorragie.

Le diamox et les corticoïdes locaux et par voie générale ne donnent que des résultats aléatoires tandis que la diathermie des vaisseaux capillaires reste le traitement prophylactique très utile contre ces complications (Sterwart).

8°) Les lésions cérébrales de l'Hb S + C

L'une des particularités de l'hémoglobinose S + C est de provoquer l'obstruction mécanique des petits vaisseaux capillaires par la présence des cellules siklées ou falciformes dans certaines conditions d'hypoxié.

Il n'est donc pas surprenant de rencontrer des lésions cérébrales par anoxémie des petits vaisseaux. Heureusement ces accidents sont très rares.

— Diggs et Jones (1952) rapportent un cas de thrombose cérébrale, pulmonaire et de la moelle osseuse chez une jeune femme noire de 48 ans dont l'autopsie révéla la présence des cellules falciformes dans les vaisseaux capillaires.

— Wertham, Mitchelli et Angrist décrivent plusieurs cas de manifestations cérébrales chez des personnes atteintes d'hémoglobinose S+C.

L'un de ces malades : une jeune femme de 28 ans, fut atteinte à la suite d'une infection respiratoire.

L'autopsie révéla de multiples thromboses pulmonaires avec embolie graisseuse du cerveau.

— Smith et Crevans (1959) rapportent deux cas dont l'un avait une embolie pulmonaire massive et des embolies graisseuses dans le rein et le cerveau, tandis que l'autre avait de multiples petites thromboses des artères pulmonaires.

— Wyatt et Orrohood citent un cas mortel chez une femme noire de 28 ans qui était à la 38e semaine de sa grossesse et dont l'autopsie révéla de l'infarctus osseux de la moelle et de l'embolie graisseuse au cerveau.

— Eastman rapporte un cas d'Hb S+C chez une noire de 40 ans qui mourut au cours de la grossesse d'une embolie pulmonaire et cérébrale. **Toutes les lésions cérébrales observées au cours de l'anémie Sicklcell de l'hémoglobinose A+C ou S+C sont secondaires à l'anoxie tissulaire — et non primitives ou héréditaires comme l'admettent Sarrouy et Cabannes,** après avoir observé des anomalies électro-encéphalographiques latentes chez les malades atteints d'Hb A+C.

Elles peuvent regresser spontanément, mais peuvent rechuter lorsque le malade est de nouveau exposé à l'hypoxie.

Dans cas N° 7 que nous rapportons, la paralysie sciatique n'est pas liée à l'hémaglobinose S+C, mais due à l'injection médicamenteuse de quinoforme que cette petite malade avait reçue auparavant.

C) L'ASSOCIATION D'HÉMOGLOBINOSE C - THALASSÉMIE

Les cas d'hémoglobinose C - thalassémie publiés sont très peu nombreux par rapport à ceux décrits dans l'association Hb C+S ; ils ne dépassent pas une dizaine.

La rareté de cette association peut s'expliquer pour la raison suivante : L'hémoglobinose C répandue presque exclusivement chez les noirs de l'ouest de l'Afrique avec des ramifications en Afrique du Nord et en Amérique pour des raisons citées dans les chapitres précédents.

Tandis que la Thalassémie prédomine chez les blancs du Bassin Méditerranéen (la Grèce et l'Italie) et en Thaïlande où elle se trouve associée à l'Hémoglobinose E dans l'ordre de 40 % (voir la thèse de Kaars s prestein). Ces deux affections semblent opposer une certaine barrière raciale et leur combinaison est par le fait même rare.

Le premier cas d'Hémoglobinose C Thalassémie a été décrit en 1954 par Karl Singer, Alfred Krauss et leurs collaborateurs, dans une famille noire américaine, dont la plupart des membres présentaient des dystrophies globulaires diverses. Le père de cette famille était déjà mort. La mère, âgée de 68 ans, était atteinte d'*Hémoglobinose C - Thalassémie ;* l'Hémoglobinose C était diagnostiquée électrophorétiquement et présentait un taux de 77 % avec le reste contenant de l'Hémoglobinose A normale. Le gène thalassémique fut soupçonné par la présence d'anomalies morphologiques érythrocytaires :

— prédominance de microcytoses avec polyglobulies ;

— quantité accrue de cellules cibles, présence de cellules nucléées et à ponctuation basophite.

Par contre, l'Hémoglobinose alcalino-résistante normale. Cette mère avait donné naissance à 4 fils et à 7 filles.

Parmi ses fils : l'un, de 33 ans, avait un gène thalassémique confirmé seulement par les anomalies crythrocytaires et par la *présence d'une augmentation d'Hémoglobine F*. L'autre avait de simples stigmates d'Hémoglobinose C ; il épousa une femme qui avait de l'Hémoglobinose S trait et qui lui donna 2 enfants atteints d'*Hémoglobinose S-C*.

Parmi ses 7 filles : l'une de 44 ans accusa une Thalassémie majeure avec hépatosphénomégalie, anomalies erythrocytaires avec *46,6 % d'Hémoglobinose F ;*

— les trois autres avaient une Thalassémie minime ;

— la 5e avait de l'Hémonoglobinose C trait ;

— la 6e était normale ;

— la 7e avait une anémie hypochrome avec anomalies morphologiques des hématies.

Le malade noir de Kaplan et Zuelzer (1955) était anémique ; les constantes cellulaires s'accordaient avec celles de l'anémie microcytaire. L'Hémoglobinose F était absente, l'Hémoglobinose C était à 29 %.

Le père avait une Hémoglobinose S-C et la mère présentait des stigmates de Thalassémie minime. Le malade de Singer : un jeune garçon italien, 1 an 1/2, avait 81 % d'Hémoglobinose C et 10,9 % d'Hémoglobinose F. L'Hémoglobinose A2 ne put pas être décelée. Au contraire, on trouva 10 % d'Hb A2 chez sa mère, mais ni la mène, ni l'enfant n'étaient anémiques.

D'autres cas d'Hémoglobinose C Thalassémie furent découverts en 1956 par Ranney, en 1957 par Erlandson et ses collaborateurs, en 1959 par Smith et Krevam, en 1960 par Cabannes (thèse d'Asseraf Régine, Alger).

Si nous avons cité les exemples de certains cas publiés, c'est pour montrer combien le diagnostic de l'Hémoglobinose C Thalassémie est difficile et combien ses manifestations cliniques, biologiques, génétiques sont polymorphes et compliquées.

Le diagnostic de l'Hémoglobinose C - Thalassémie repose sur trois ordres de critères : génétiques, morphologiques et biochimiques.

— 1°) Critères génétiques : On se base sur les antécédents de la famille. Si la famille est reconnue Thalassémique, il est probable que l'on retrouvera les mêmes stigmates chez certains enfants.

— 2°) Critères morphologiques les plus importants.

a) Les signes cytologiques :

— Anémie hypochrome et microcytaire associée à une schisocytose, avec quantité accrue de cellules cibles.

— Réticulocytose augmentée.

— Durée de vie des hématies abrégée.

b) Les signes d'hémolyse :

La résistance osmotique est augmentée, surtout étalée.

C'est surtout la résistance terminale qui est augmentée par aplatissement des globules et l'hémolyse n'est totale que par des solutions franchement hypotoniques.

La résistance mécanique est diminuée.

c) Hyperplasie érythroblastique médullaire.

d) Le fer sérique est augmenté.

— 3°) Critères biochimiques :

Dans le cas d'association hémoglobinose C - Thalassémie, le gène thalassémique se limite à la limitation de la chaîne β normale et donne lieu à une augmentation du taux des hémoglobines F et A par un effet de compensation qui peut persister jusqu'à un âge avancé. Ainsi, on peut se trouver devant deux tableaux :

a) Tableau où il n'y a pas augmentation d'hémoglobinose F, mais augmentation d'hémoglobinose A_2.

b) Inversement : il y a augmentation de l'hémoglobinose F. La quantité importante, sans augmentation de l'hémoglobinose A_2, cette éventualité fait soulever quelques problèmes.

— Un nourrisson qui présente une augmentation de l'hémoglobinose F n'est pas nécessairement thalassémique ; il faut compléter son enquête par analyse cytologique et par une enquête familiale.

— Un taux augmenté d'hémoglobinose F peut s'observer chez l'adulte en dehors de toute tare thalassémique.

C'est le cas des anémies aplastiques, par exemple.

Cette présence d'hémoglobinose F extra-thalassémique peut être liée à un rôle de suppléance.

Donc le bilan génétique et familial est très important lorsque l'hémoglobinose C est associée à la thalassémie.

Cet intérêt est double :

— préciser le diagnostic qui pourrait rester hésitant sur le plan biologique ;

— dépistage des formes latentes.

Les conséquences cliniques de l'association de l'hémoglobinose C - thalassémie semblent moins sévères que celles de la thalassémie majeure, car ceux qui en sont atteints peuvent atteindre l'âge adulte. C'est le cas de cette mère âgée de 68 ans et qui mit au monde 11 enfants sans aucune complication de grossesse.

d) L'ASSOCIATION HbC + SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

est très rare, mais théoriquement possible, tout comme celle de la sphérocytose héréditaire avec d'autres érythropathies héréditaires (Drépanocytose ou Thalassémie).

— Robert B. Thompson et Mason G. Robertson rapportent le cas d'un malade présentant une combinaison de spherocytose héréditaire HbS et HbC.

L'étude génétique releva que le père était un hétérozygote pur pour l'HbC, cependant que la mère décédée (qui avait mis au monde 8 enfants) possédait les gènes de la sphérocytose héréditaire et de l'HbS.

La présence de trois gènes à la fois prouve que la sphérocytose n'est pas l'allèle du gène C ou S et le tableau clinique de cette combinaison n'est pas plus grave que celui de l'Hb S ou C.

CHAPITRE V

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE DE L'HÉMOGLOBINOSE C

Elle est double :

a) symptomatique ;

b) prophylactique.

1°) **Le traitement symptomatique :**

a) Les transfusions sanguines du sang total ou des globules rouges déplasmatisées et concentrées corrigent la déperdition érythrocytaire et peuvent faire disparaître les signes pulmonaires cliniques et radiologiques associés.

Cependant il faut éviter des transfusions répétées pour éviter le risque d'hémochromatose dont on fait le diagnostic par l'augmentation du volume du foie et par ponction biopsie.

b) L'oxygénation est tout à fait indiquée lorsqu'il s'agit d'un sujet double hétérozygote C - S ; elle permet d'éviter l'augmentation des cellules falciformes.

c) Le traitement par le fer est inefficace car le fer sérique est en principe élevé et la présence d'hypochromie est la preuve que l'organisme ne peut pas utiliser le fer en circulation.

d) L'indication de la splénectomie dans l'hémoglobinose C se pose lorsque la rate est volumineuse et douloureuse, et surtout lorsque cette rate volumineuse s'accompagne d'une thrombopénie témoignant d'un certain degré d'hypersplénisme.

— Deux indications formelles de la splénectomie sont :

• L'infarctus de la rate qui survient chez les personnes voyageant dans les avions à cabine non pressurisée.

La splénectomie peut être indiquée pour prévenir l'infarctus lorsque le malade en accuse les premiers symptômes (Cooley).

• L'abcès de la rate ; complication rare, cependant rencontrée dans le cas d'hémoglobinose S + C et S - S.

On hésite souvent à faire une splénectomie en cas d'hémoglobinopathie chez des Nord-Africains, en raison de sinistrose chez les individus qui s'adaptent mal en métropole. Une intervention chirurgicale accentue encore cette désadaptation et n'améliore pas leur état.

Après la splénectomie, on peut constater la formation des cristaux intra-érythrocytaires. Ces cristaux distendent la membrane érythrocytaire et augmentent les risques d'hémolyse.

Nous nous demandons si la splénectomie n'intervient pas dans l'apparition de ces cristaux en laissant persister les hématies les plus malades.

ε) *Les indications de la néphrectomie.*

On ne recourt à la néphrectomie qu'en cas d'hématurie grave survenant dans le cas d'hémoglobinose S - C ou S - S.

Abbel et Brown, Greeg, Coldwin, Harrisson, Lund ont fait pratiquer cette intervention, et Lund a insisté sur la localisation fréquente des lésions sur le rien gauche et la nécessité d'intervenir de préférence sur ce rein.

Cependant la néphrectomie n'apporte que des résultats aléatoires et l'hématurie peut récidiver après, tout comme elle peut cesser spontanément sans néphrectomie.

Ses indications restent donc exceptionnelles.

f) *L'indication des anticoagulants.*

Les anticoagulants semblent logiquement devoir prendre une place importante dans le traitement des hémoglobinoses S - C et S - S à cause de la fréquence des accidents provoqués par la présence d'hématies siklées dans les capillaires et qui s'apparentent au thrombo - embolisme : l'obstruction des vaisseaux par les globules rouges qui dans certaines conditions d'anoxie prennent dans le sang la forme irréversible de faucilles, entraînent l'ischémie et des nécroses au niveau des reins, particulièrement sensibles au moindre stress, au niveau de la rate, mais aussi dans les artères et les veines du cerveau, de la rétine, des territoires périphériques et des corps caverneux.

Ils sont également indiqués dans le cas d'hémoglobinose C après splénectomie, lorsqu'il persiste *une certaine thrombocytémie* transitoire, avec troubles de coagulation.

La médication anticoagulante permet d'éviter les accidents thrombotiques qui peuvent survenir dans ce cas.

C'est ce qui a été fait sur notre malade n° 4.

2°) **Le traitement prophylactique des hémoglobinopathies.**

Son but principal devrait viser à empêcher la reproduction des gènes responsables de ces affections.

Plusieurs modes d'action ont été envisagés :

1°) l'interdiction du mariage ;

2°) la stérilisation préventive ;

3°) L'avortement thérapeutique.

Cependant de tels plans d'action ont soulevé de graves problèmes sur le plan social, individuel et religieux.

L'avortement thérapeutique risque d'exposer la femme aux complications mettant sa vie en danger.

La stérilisation volontaire ou par contrainte risque de se terminer par la naissance d'un enfant anormal.

L'interdiction de mariage ou de fiançailles à un couple déjà intimement lié par des sentiments réciproques est illogique et contraire aux lois de la liberté individuelle. **Mais à quel moment l'empêchement de la reproduction des gènes pouvait-il être valablement appliqué ?** Le meilleur moment, c'est lorsque le jeune homme ou la jeune fille est encore libre de tout engagement, c'est-à-dire lorsqu'il n'est encore ni fiancé, ni marié. Cela suppose tout un système d'éducation qui englobe non seulement l'individu, mais toute une société ou toute une nation. Dès son enfance, le jeune homme ou la jeune fille devrait être informé d'une façon claire du danger et de la gravité de ces affections, mais surtout du risque que courent les futures progénitures.

Ce rôle d'informer appartient aux parents, aux enseignants, aux médecins, aux assistances sociales et au gouvernement. Le gouvernement des pays intéressés devrait considérer le problème des hémoglobinopathies héréditaires comme un fléau social, c'est-à-dire comme étant parmi les maladies qui exposent un pays non seulement à une mortalité infantile élevée, mais aussi à la menace de son patrimoine héréditaire et contre lesquelles toutes les mesures devraient être prises pour limiter leur transmission. La gravité de certaines de ces hémoglobinopathies est telle que 20 à 25 % d'enfants n'atteignent pas l'âge de 30 ans.

Cette transmission se fait facilement en Afrique par cause d'ignorance et pour motif des mœurs.

— *L'ignorance :* La majorité de la population ne sait pas ce que c'est une hémoglobinopathie et ce qu'est une maladie héréditaire.

— *Les mœurs :* Plusieurs mariages se font entre les mêmes tribus et les mêmes clans.

Aussi les mêmes gènes pathologiques se perpétuent à travers les générations.

Les mesures prophylactiques devraient viser tous ces facteurs : lutter contre l'ignorance de la population, supprimer ses mauvaises mœurs d'ordre traditionnel et politique, et surtout éveiller la conscience de la nation par information, par instruction et par *dépistage systématique.*

Nous avons eu personnellement l'occasion de participer dans le cadre de la Faculté de Médecine, sous la direction de notre Maître Docteur R. Creyssel, à un dépistage systématique d'hémoglobinopathies entrepris sur une centaine d'étudiants africains.

Le but profond de cette étude était d'éveiller la conscience de cette élite africaine, dont la majorité d'entre elle était des médecins, en soulignant la gravité de ces états héréditaires latents dont l'éradication par des mesures rigoureuses mérite d'être poursuivie sur une plus large échelle.

Le système des cartes d'identification sanguine établi à la suite de ce travail faciliterait la tâche du médecin par des enquêtes systématiques.

CONCLUSIONS

L'hémoglobinose C entre dans le cadre des maladies génotypiques qui ont pour origine un trouble qualitatif de l'élaboration de l'hémoglobine A normale par suite de la mutation d'un gène responsable de la fabrication de la chaîne β.

A la lumière de quelques observations personnelles et de celles rencontrées dans la littérature, une étude d'ensemble est abordée sur les plans biochimique, géographique, clinique, physiopathologique et thérapeutique.

L'hémoglobinose C a son origine dans l'Ouest Africain : spécialement le Nord du Ghana. Ses manifestations cliniques varient selon qu'il s'agit d'une forme hétérozygote, homozygote ou d'une association hétérozygotique avec une autre hémoglobinopathie.

La forme hétérozygote est complètement latente, la forme homozygote cause un syndrome hémolytique bénin et chronique compatible avec une vie normale.

En revanche, la double hétérozygotie a des conséquences cliniques plus graves en raison des complications qu'elle provoque au niveau des différents organes : rate, poumons, os, reins, yeux, cerveau.

Le mécanisme pathogénique du syndrome hémolytique n'est pas tout à fait clair. L'anomalie hémoglobinique, malgré sa rigoureuse spécificité, ne suffit pas à elle seule pour l'expliquer.

Plusieurs auteurs incriminent la coexistence possible d'anomalies lipidoprotidiques de la membrane érythrocytaire que nos moyens actuels d'investigation ne permettent pas d'identifier.

Le traitement de l'hémoglobinose C est limité à des mesures symptomatiques.

La gravité sociale de la tare justifierait l'adoption de mesures prophylactiques.

VU, le Doyen :
J.-F. Cier.

Le Président de la Thèse :
Professeur P. Monnet.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 9 Juin 1965.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
P. Louis.

Références bibliographiques

ABEL M. S. and BROWN C. R. — *Sickle cell disease with severe hematuria simulating renal neoplasm.* — J. A. M. A., 136 : 624, 1948.

AGER A. M. and LEHMANN H. — *Intraerystrocytic hemoglobin crystals.* — J. Clin. Path. 10 : 336, 1957.

ALBARY C., DREYFUS J., LABIE D., CHAPIRA G. et TRAM L. — *Hemoglobines anormales and Sud-Vietnam (hemoglobinose C homozygote Trait F, Hémoglobine nouvelle).* — Rev. Hématolog. Av.-juin 1958, , 13, N° 2, 161-170.

ALLISON A. C. — *Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection.* — British M. J., 1954, 1 : 290.

ALLISON A. C. — *Malaria in carriers of the sickle-cell trait and in new born cheldren.* Experimental Parasit, vol. 6 : 418-447, 1957.

ALLISON A. C. — Brit Méd., 1954, 1, 290. — Trans. R. soc. Trop. Méd. Hyg. 1954. 48-312.

ALLISON A. C. — *Notes on sikle-cell polymorphisme.* — Ann. of Human genetics, vol 19 : 39-51, 1954-1955.

ALLISON A. C. — *Malaria in carriers of the sickl-cell trait and newbarn childrey.* Experimental Parasit, vol. G : 418-447, 1957.

ALVING A.S., KELLERMEYER R.W., TARLAR A., SCHRIER, BROCHIR. — *and Genetic. — Aspects of primaquine - sensitive hemolytic anemia.* — Ann. Inter. Med. 49 : 240, 1958.

AMOZ I., CHERNOFF M. D. — *Immunologic studies of Hemoglobins. I the production of Antihemoglobins sera and thier immunologic caracteristics.* — Blood, May 1953, vol. VIII, n° 5, p. 399-411.

ASSAREF Régine. — *L'hémoglobine C.* — Thèse Alger, 1960.

ATTAL C. — *Complications pulmonaires et osseuses de la drepanocytose.* — Journées pédiatriques 1960, 51-60.

AVERY M. E. — *Hereditary elliptocytosis and hemglobin C trait, a report of two cases.* — Bull. Johns Hopkins Hosp. vol. 98 : 194, 1956.

AVERY, MARY E. — *Hereditary elliptocytosis and hemoglobin C trait A report of Two cases.* — Bull. Johns Hopkins Hosp., 1956, 98 : 184.

BARTON C. J., COCK-SHOTT Peter. — *Bone changes in hemoglobine S C disease.* — The American Journal of Roentgenology 88, 1962, pp. 523-531.

BARTON C. J. et COCKSHOTT W. P. — *Altérations osseuses dans les troubles de l'hémoglobine S - C.* — Am. J. Roentgenol, sept. 1962. 88, N° 3, 523-532.

BECKER J. A. — *Affections de l'hémoglobine S. - C.* — Am. J. Roentgenol, sept. 1962, 88, N° 3, 503-511.

BEUTLER E. — *The hemolytic effect of primaquine and related comprened a review.* — Blood 14 : 103, 1959.

BERNARD Jean. — *Progrès en hématologie.* — Revue du Praticien, numéro spécial 1964, tome XIV, pp. 77-84, 1964.

BEUTLER E., DERU R. J. and ALVING A. S. : Hemolytic of Primaquine VI An in vitro test for sensitivitz of erythrocytes to primaquine . — J. Lab. and clin. Med. 45 : 40, 1955.

BEUTLER E., DERU R. J., FLAMAGAN C. L. and ALVING A. S. — The hemolytic effect of primaquine VII. Biochemical studies of drug sensitive erythrocytes. — J. Lab. and Clin. Med. 45 : 286, 1955.

BOARDMAN N. K. and PARTRIDGE S. M. — — *Séparation of ventral proteines on Iov-Exchange Resins.* — Nature 171 : 208, 1953.

BOCK J., DEUTSCH E., FISCHER M. et SCHOBEL B. — *La maladie à drepanocytes et hémoglobine C (hemoglobinopathie S - C.)* — Wien. Klin Wschr, 15 juin 1962, 74, N° 24, 437-439.

BRAIN P. — *Sickle-celle anemie in Africa.* — Brit. Med. Jul. 2 : 880, 1952.

BRAUMTZER G., HOPPE, SEYLERS Z. — *Physiol. chemic.*, 325 (1961), 283-288.

BUNTING J. — Am. J. Med. Sci. 198, 191, 1939.

CABANNES R. et SERRAIN Ch. — *Etude de l'hémoglobine du dromadaire d'Afrique du Nord.* — C. R. Soc. Biol. (séance du 11-6-1955, N° 11-12, pp. 1103-1105.

CABANNES R. et SERRAIN Ch. — *Etude électrophorétique des hémoglobines des mammifères domestiques d'Algérie.* — C. R. Soc. Biol. (séance du 25-6-1955, N° 11-12, pp. 1193-1197).

CARSON P. E., FLANAGAN C. L., ICKES C. E. and ALVING A. S. — *Enzymatic defisciency in primaquine-sensitive erythrocyte.* — Science 124 : 484, 1956.

CHAPMAN A. Z., REEDER P. S., FELDMAN I.A. and BAKER L. A. — *Gross hematuria in sickle cell trait and sickl-cell Hemoglobin C disease.* — Am. J. Méd. nov. 1955, 19, N° 5, 773-782.

CHERNOFF A. I., RUCKNAGEL D. and, JIM R. — *Hemolytic mechanisms in sickle cell hemoglobin C disease.* — Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1955, 90, 547-550.

COCKSHOTT W.P. — *Hemoglobin S C disease.* — J. Fac.Radiologist., 1959, 9, 211-216.

CORNEVIN ROBERT. — *Histoires des peuples de l'Afrique noire.* — Editions Berger-Levrault, 1962.

CRICK F.H.C. et KENDREW J. C. — *Rays* Ann. Rev. Biochem. 33 : 301 - 1963.

CRICK F.H.C. et KENDREW j. c. — *Rays analysis and proteines structure,* pages 133-214, in Advance in protein chemistry (1957), t. 12.

CROSBY W. H. et ACKROYD J. H. — *Limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemica : its relation to excretion of bile pigment.* Am. J. Med. 13, 1952, 273-283.

CURTIS F. M. — *Pregnancy in sickle cell anemia, sickle cell hemoglobin C disease and variants thereof.* — Am. J. obst. et gynec.

CURTIS E. N. — *Pregnancy in sickle-cell hemoglobin C disease, and variants Thereof.* — Am. J. obst. et gynec. 1959, 77, 1312-1327.

DACIE J. V. — *The haemolytic anemias, congenital and acquired.* — 1954, J. and A. Churchill, Ldt London.

DANCE N, HUENS E. R. — *Biochem. and Biophys.* — Research communications 1962 : 7, 444.

DAMESHEK W. and SCHWARTZ S. O. — *Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemine with particular reference tothe naturer of spherocytosis and increased fragility.* — Am. J. M. Sc. 196 : 769, 1938.

DERRIEN Y. et REYNAULD J. — *Etude comparée des hémoglobines normales et pathologiques par électrophorèse en veine liquide.* — C. R. Soc. Biol. (séance du 1er juillet 1955. Nos 15-16 et 17-18, p. 595-1602.

DIAMOND M. P. — *Five cases of sickle-cell haemoglobin C disease.* — Lancet, 12 sept. 1959, 2, N° 7098, p. 322-324.

DIGGS L. and BELL A. — *Intraerythrocytic crystals of hemoglobin in sickle-cell hemoglobins C disease.* — Presented at the Congr. of the Internat Soc. of hemat. Mexicocity, 1962.

DIGGS L. W. and BELL Ann. — Blood the journal of Hematology, Février 1965, vol. XXV, p. 218, p. 223.

DIGGS L. W. and Ann. BELL. — *Intra erythrocytic hemoglobin crystales in sickle-cell hemoglobin C disease.* — Blood The journal of hematology, février 1965, vol. XXV, p. 218-223.

DUSTIN J. P., CHAPIRA G., DREYFUS J. C. et HESTERMAN Médard. — *La composition en A.A. de l'Hb F humaine.* — C. R. Soc. biolog. Juillet 1954,148, 4°, 13-14, 13-14, 1207-1210.

DERU R. J., BEUTLER F. and ALVING A. S. — *The hemolytic effet of primaquine V. Primaquine sensitivity as a manfestotre of a multiple drug sensite.* — J. Lab. and Clin. Med. 45 : 30, 1955.

EDINGTON G. M. and SARKIES J. W. R. — *Two cases of sickle cell anemia associated with retinal microaneuvrysm.* — Tr. Rog. Soc. Trop. Med. et Hyg. 1952, 49 : 59.

EDINGTON G. M. et LEHMANN H. — *A case of sickle cell. Hb C disease and a survey of haemoglobin C incidence in west Africa.* Tr. Roy. Soc. Tr. Med. Hyg. 48 : 4, 1954, 332-335.

EDINGTON G. M. and LEHMAN H. A.. — *Case of sickle-cell haemoglobin C disease and a survey of haemoglobin C incidence in west Africa.* — Trans. R. soc. Trop. Med. Hyg., vol. 47 : 332-335, 1954.

EDINGTON G. M. and LEHMANN H. — *Sickle-cell trait and malaria in Africa.* — Bull. of The World Health, org. 15 : 837-842, 1956 a.

EDIGTON G.M. and LEHMANN H. — *The distribution of hemoglobin C in west Africa.* — Man. 1956, 36 : 1.

EDINGTON G. M., — *The Pathology of sickle cell anemia.* — J. clin. path. 10 : 182-186, 1957.

EDINGTON G. M. and LAING W. N. — *Relationship between hemoglobine C and S and malaria in ghana.* — Brit. Med. Jul. II : 143-145, 1957.

EDINGTON G. M. and LEHMANN H. A. *case of sickle-cell haemoglobine C disease and a survey of haemoglobine C incidence in west - Africa.* — Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg., vol. 47 : 332-335, 1954.

EDINGTON G. M. and LEHMANN H. — *The distribution of haemoglobin C in west Africa.* — Man. Vol. 36 : 1-3, 1956 b.

EDINGTON G. M. — *Some observations on the abnormal haemoglobin.* — The abnormal haemoglobin, symposérium of C.I. O.M.S., Blackwell, Oxford, 1959.

EMMEL V. E. — *Astudy of the erytrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-cell shaped red blood corpuscles.* — Arch. Int. Med., vol. 20 : 586, 1917.

ERLANDSON, MARION, SMITH C.H. and SCHULMAN I. — Thalassémia - hemoglobin C *disease in white siblings.* — Pediatries 1956, 17 : 740.

ERNEST W., SMITH and JULIUS R., KREVANS. — *Clinical manifestations of hemoglobin C diseases.* — The J. Hopkins Hospital 104 : 17 - 43, 1959.

EVANS R. S., TAKAHASHI K., DUANE R., T., PAYNE and LIN C.K. — *Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Evidenc of a commom étiology.* — Arch. Int. Med. 87 : 48, 1951.

FULLIERTON W. T. et WATSON-WILLIAMS E. J. — *Troubles de l'hémoglobine S C. et Anémie mégaloblastique de la grossesse.* — J. obst. gyn. Brit. Commonw., oct. 1962, 69, N° 5, 729-735.

GENS R. D. — *Homozygous hemoglobin C disease : Relation tomilatary. Service cl. S. Armed Forces M. J.* 1957, 8 : 577.

GIRAUD P., ORSINI A. et COLL. — *L'association* Drepanocytose-Dyshemoglobinose C.

GOLDENBERG I. S. — *Sickl cell anemia salmonella enteriditis osteomyelitis and remoti post operative wound abcess report of a cases.* — Surg St Louis 38 : 758, 763, 1955.

GOODWIN W. E., ALSTON E. F. and SEMANE J. H. — *Hematuria and sickle cell disease : une plained, gross cunilateral, renal hematuria in negroes, coincident with the blood sickling trait.* — J. Urol. 63 : 79, 1950.

GRANICK S. et GILDER H. — *Distribution structure and Properties of tetrapyrrones* (1947), t. 7, p. 305 - 368, in advances in Enzymology.

GREEN P. T. W. and LOCKARD C. C. — *Occurrence of symptoms of sickle disease in the absence of persistent anemia.* — Ann. Int. Med. 34 : 849, 1951.

GREECY A. A., VARANO N. R. and HURDLE T. G. — *Hematurin as a manifestation of sickle cell disease Virginia M. Mounthly.* — 78 : 642, 1951.

GROSS R., HURWITZ R. and WARKS P. A. — *An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolisme : Glucose 6 phosphate deshydrogenase deficiency.* — J. Clin. Investigration 37 : 1176, 1958.

HAHN E., VAUD GILLEPSIE E. B. — *Sickle-cell anemia. Report of case greatly improved by splenectomy.* — Arch. of Int. Med., 39 : 233, 1927 a.

HAHN E., VAUD GILLEPSIE E. B. — (Sickle-cell). — *Drepanocytic anemia.* — Am. j. Med., S.C. 17 : 206, 1927.

HAMON J. E., *Vitreous hemorrhage associated with sickle-cell hemoglobin C disease.* — Am. J. opht., vol. 42 : 707-712, 1956.

HARTZ W. H. et SCHWARTZ S. O. — *Hemoglobin C disease. Report of 4 cases.* Blood 10 : 3. Mars 1955, 235-246.

HARTZ W. H. Jr and SCHWARTZ S. O. — *Hemoglobine C disease Report of four cases.* — Blood 1955, 10 : 235.

HARRISSON F. G. and HARRISSON J. G. J. — *Hematuria with sickle cell disease.* — J. urol. 68 : 943, 1952.

HAYS E. F. et ENGLE R. L. Jr. — *Maladie à cellules falciformes-hémoglobine C.* — Ann. Tnt. Méde. Août 1955, *43*, N° 2, pp. 412-418.

HELLER Paul. — *The Molecular Basis of The Pathogenicity of Abnormal Hemoglobins Some recent Developpements.* — Blood jounary, 1965.

HERRICK J. B. — *Pecular elongated and sickle-schaped red blood corpuscles in a case of severe anemia.* The Arch. of Int. Med., vol. 6 : 517-523, 1910.

HILARY MUIRHEAD and Dr M. F. PERUTZ C.B.E. — *Structure of Haemoglobin.* — Nature 17 : p. 633 - 639.

HOAGLAND M. B., STEPHENSON M. L., SCOLT J. F., HECHT L. T. and ZAMENIK P. C. — *A soluble ribonucleic adic intermediate in protein synthesis.* — J. Biol. Chem. 231 : 241, 1958.

HOOK E. W. and COOPER G. R. — *The clinical manifestations of sickle cell - hemoglobin (disease).* — Am. J. oph. th. 1956, 42 : 707.

HUESTIS D. W., GERSTBREIN H.L., Jr, COOPEN W. M. and CHAPMAIN W.-L. — *Sickle cell hemoglobin C disease.* — Lab. Invest. 1959, 8, 736-760.

HUISSMAN T. H. J. and PRINS H. K. — *The chromotographic behaviour of different abnormal human haemoglobins on on the cation exchange resin amberlite I.R.C. - 50.* — Clin. chim. Acta vol. 2 : 307-311, 1957.

HUISSMANN T. H. J., Marties E. A. and Dozy A. — *Chromatography of hemoglobin types on carboxyl methyl cellulose.* The Jnl. of Lab. and Clin. Med. Vol. 52 : 312-327. 1958.

HUISSMANN T.H.J., JONXIS J.H.P., and VANDER SCHAAF. — *The Amino - Acid composition of four différent kinds of human haemoglobin.* — Nature 195 : 902, 1955.

HUISSMANN (T. H. j., VAN DER SCHAFF P.C. and VAN DER SAR. — *A Some characteristic properties of hemoglobine.* — Blood, vol. X : 1079 - 1091, 1955 b.

HUSSMANN (T.H.J., VAN DER SCHAAF P.C. and VAN DER SAR. — *A Investigationes on the abnormal haemoglobine in sicklaemia and sikl cell trait.* — Doc. de Med. Geogr. et trop., Vol. 7 : 285-289, 1955 a.

HUISSMANN T. H .J. — *Normal and abnormal human hemoglobins.* — In Advances in clinical chemistry, vol. 6, New York Academic Press 1963, p. 231.

HUNT J.A. and INGRAM V. M. — *Allelomorphisme and the chemical differences of the human hemoglobins A, Sand C.* — Nature, 1958, 181 : 1062.

IBSEY I. K., CLIFFORD G. O. and TANAKA, K. R. — *Vitreous hemorrhage associated with sickle cell trait and sickle-cell hemoglobin C disease.* — Am. J. of. opht., vol. 45 : 870 - 878.

INGRAM V. M. — *The chemical difference between normal human and sickle-cell anemica hemoglobins.* — Conference on Hemoglobin : 233 - 238. — Publication 557. Nat. Acad. of se Nat. Res. Council, Washington.

INGRAM V. M. — *Sur la structure des hémoglobines anormales.* — Exposés Annuels de Biochimie médical, 1958, vingtième série, pp. 123 - 128.

INGRAM V. M. — *Chemistry of the abnormal human haemoglobins.* — Brit. Med, Bull. 15 : 26, 1959.

INGRAM V. M. — *Chemistry of the abnormal human haemoglobins.* — Brit. Med. Bull. 15 : 26, 1959.

INGRAM V. M. — *Hemoglobinand its Abnormalities.* — Thomas, Springfield 1961.

ITANO H. A. and NEEL J. V. A. — *New inherited abnormality of hemoglobin.* — Proc. Nat. Acad. of Science, vol. 36 : 613-617, 1950.

ITANO H. A. — *Solubilities of Naturally ocurring mixtures of human hemoglobins.* — Arch. Biochem. vol. 47 : 148-159, 1953.

ITANO H. A. et NEEL J. V. — *A new inherited abnormality of human hemoglobin.* — Proc. Nat. Acad. Sc. 36, 1950, 613.

ITANO H. A. — *A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia.* — Proc. Nat. Acad. Sc., 37, 1951.

ITANO H. A. — *Qualitative and quantitative control of adult hemoglobin synthesis ; multiple allèle hypothesis.* — Am. journ. Human. Genet, 5, 1953, 34-45.

JACOB G. F. — *A survey for hemoglobin C and D in Uganda.* — British M. J. 1955, 1 : 521.

JACOB J. F. — *A. survey for hemoglobin C and D in Uganda.* — Brit Méd. J. N° 4912, 26 février 1955, 521-522.

J. BERMAND et DREYFUS. — *Hennolyse aiguë familiale et déficit du glucose 6 phosph. deshydrogenase.* — Nouvelle Revue Hemat, 1962, janvier-février.

JONXISAND J.H.P., DE LA FRESNAYE J.F. — *Abnormal Haemoglobins A symposéum organised by the council for international organisations of Medical Sciences. Edited by.* Blackwell Scientific. Publications Oxford, 1959.

JOSHUA A., BECKER M. D. — *Hemoglobin S-C Disease.* — The American Journal of Roentgenology, 88, p. 503-511, 1962.

KAPLAN E., ZUELZER W. et NEEL J. V. — *A new inherited abnormality of hémoglobin and its interaction with of hémoglobin and its interaction with sickle-cell hemoglobin.* — Blood 6, 1951, 1240-1250.

KAPLAN E., ZUELZER W. et NEEL J. V. — *The hematologic effets of hemoglobin C alone and in combination with sicklecell hemoglobin.* — Blood 8 : 8 août 1953. 735-746.

KAPLAN E., ZUELZER W. W. and NEEL J. V. — *Further studies on hemoglobin C. II. The hematologic effects of hemoglobin C alone and in combination with sicklecell hemoglobin.* — Blood 1953, 8 : 735.

KENNEDY J. J. and HAMON J. F. — *Vitreous hemorrhage associated with sickle-cell hemoglobin C disease.* — Am. Jnl opht. Vol. 72 : 707-712, 1956.

KIMMELSTIELD R. P. — *Vascular occlusion and ischemic infarction in sickl-cell disease.* — Am. J. Méd. Sc., vol. 11 : 216, 1948, p. 11-19.

KORNBERG A. et HARECKER R. T. — *Détermination of glucose 6 phosphate deshydrogenose activity (in Methodes in Enzymology.* — New York Academic Press 1, 323, 1955.

KONIGSBERG W and HILL R. J. — *The structure of human hemoglobin III. The sequence of Amino Acides in the tryptic peptides of the alpha chain.* — J. Biol. Chem. 237 : 2547, 1962.

KRUCH J., ROSA J., DREYFUS J. C. et SHAPIRA G. — *Synthèse d'hémoglobine par des systèmes acellulaires de réticulocites.* — (Biochem., biophys. Acta, 1961, 49, 509).

KRUCH J., DREYFUS J. C., ROSA J. et SHAPIRA. — *Synthèse d'hémoglobine par des systèmes acellulaires de réticulocytes.* — Biochem., biophys. Acta 1962, 55, 690.

KRUCH J., DREYFUS J. C. et SHAPIRA G. — *Activation de la synthèse acellulaire de l'hémoglobine par l'acide ribonucléique. I. Action de l'acide ribonucléique total de réticulocyte.* — Biochem. biophys. Acta 1964, 87, 253.

KRUCH J., SCHAPIRA G., LARREAU J. et DREYFUS J. C. — *Activation de la synthèse acellulaire de l'hémoglobine par l'A.R.N. II. — Actions de fractions de l'AR.N. de réticulocytes obtenues par centrifugation en gradient de saccharose.* — Biochem. biophys. Acta 1964, 87, 669.

KRUCH J., DREYFUS J. C. et SCHOPIRA G. — *Activation de la synthèse acellulaire de l'hemoglobine par A.R.N. III Action de l'A.R.N. du foie.* — Brochure biophys. Acta, 1964, 91-494.

LAMBOTTE-LEGRAND J. et C. — *Notes complémentaires sur la drepanocytose.* — III. *Les salmonelloses dans l'anémie drepanocytaire microdrepanocytose.* — Ann. soc. belge Méd. Trop. 38 : 535-546, 1958.

LAMBOTTE-LEGRAND J. et C. — *L'anémie à à cellules falciformes chez l'enfant indigène du Bas-Congo.* — Inst. Roy. Col. Belge de S. C. — Nat. et Méd. Mémoire in-8° (N° 7), 1-93, 1951.

LAND H. G., CORDONNIER J. J. and FORBES K. A. — *Gross hematuria in sickle cell disease.* — J. urol. 71, 151, 1954.

LANGE R.-D. et HAGEN P. S. — *Maladie à hémoglobine C chez deux jumeaux hormozygotes.* — Am. J. Med. Sc. 229 : 6 juin 1955, 655-660.

LARSON D.L. et RANNEY H. M. — *Filter paper electrophoresis of human hemoglobin.* — J. Cl. Inve 32, 1953, 1070-1076.

LAU F. Y. K. — *Pulmonary infarction and atrophy of the spleen associated with sick-cell C. disease New England J. of. Med.,* 30 av. 1959, *260,* N° 18, 907-911.

LAWRENCE E., YOUNG M. D. — *Haemolytic disorders somme highlights of twenty years of progress.* — Annals of Interna Medecine 49, 1958.

LEHMANN H. and NIVOKOLO C. — *The river Niger as a barrier in the spread ea stwards of haemoglobin C A survey of the hemoglobin S in the Ibo.* — Nature, vol. 1831, 1587, 1588, (1959).

LEHMANN H. et EDINGTON G. M. — *Hemoglobin S and Hemoglobin C., A case with sickle-cell Hb C disease.* — J. of. cl. Path. 7 : 2 mai 1954, 171.

LEHMANN H. — *Distribution of abnormal hemoglobins.* — Rapport au Ve congrès intern. transf. sang. Paris, septembre 1954, 509.

LEHMANN H. — *La pathologie de la synthèse des globines.* Triangle, vol. 8, p. 337 - 348, 1964.

LEHMANN H. et MAC RAY J. D. — *The absence of Hb C in 104 East Africain. Living in Dar - Es - Salma.* — Man. 200, 1955.
Hemoglobines et hemoglobinoses : Thèse de Médecine. — Thèse de médecine, Toulouse.

LEVINN W.C., SCHNEIDER R.G., CUDD J.A., and JOHNSON J. -E. — *A family with homezygous hemoglobin (and sickle-cell trait union : A clinical hematologie and electrophoretic study.* — J. Lab. et clin. med. 1953, 42 : 918.

LEYSBETH Albert et NGENZI Charles S. J. — *Les Pages d'Afrique.* — Bibliothèque de l'Etoile. B. P. 3375. Léopoldville.

LEVIN W. C., SCHNEIDER R., CUDD J. A., JOHNSON J. E. — *A family with homozygins Hb C and of combinations with normal and sickle-cell hemoglobin.* — Pédiatries 15 : 2 fév. 1955, 185-190.

LEWIS S. M., ANDERSON C. G. and BASKIND E. — *Homozygus hemoglobin (disease in a white family with spécial reference to blood autolysis studies.* — British J. Hemat. 1957, 3 : 68.

LOHMULLER H.-W. et MARSHALL J. F. — *Maladie à hémoglobine C.-S. compliquée d'ostéomyélite.* — Arch. of. Int. Med., av. 1958, *101*, N° 4, 761-764.

MARKS P. A. et GROSS R. T. — *Erytrocytes glucoses 6 phosphate deshydrogenase dificiency : evidence of differences between Negres and caucasians with respect to this genetically determined trait.* — J. Clin. Invest. 38, 2253, 1959.

MOLINA V. and MARKS S. — *Sickle cell disease in pregnancy with electrophoresis in 22 cases.* — Bull. Tulane M. Fac. 1957, 27 : 19.

MONNET P., Mlle BRUNAT Maud et CREYSSEL. — *L'hémoglobinose C.* — Archives françaises de pédiatrie, tome XVIII, N° 5, 1961.

MORGAN E. S. — *Coexisting ovalocytosis and hemoglobin C trait.* — United states Arm. Forces Med., juil., vol. 9 : 1370-1375. 1958.

MORGAN J. L., BOWLER R. M. and HARRIS J. S. — *Hemoglobin C. Report of the homozygons condition and of combinations woth normal and sickle-cell hemoglobin.* — Pediatries 15 : 185-190, 1955.

MORETTI J., BOURSIER et JAYLE M. F. — *Réalisation technique et premières applications de l'électrophorèse sur gel amidon.* — Bull. Soc. Chim. biol. 1957, 39 - 593.

MORRISSON M. et COOK J. L. — *Chromatographic fractioation of normal adult oxy hemoglobin.* — Science 1955, 122, 920.

MOSER K. M. and SHEA J. G. — *Relationship between pulmonary infarction cor pulmonale and sickle states.* — Am. J. Med. 1957, 22, pp. 561-579.

MOTULSKY A. G., FERRY D., THOMAS D. et RATH C. — *Studies du homozygus hemoglobin C.* — Ve Congrès Intern. Transf. Sang., Paris, sept. 1954, 454-463.

MOTULSKY A. G., PAUL M. H. et DURRUM E.L. — *Paper electrophoresis of abnormal hemoglobins and its clinical applications.* — Blood 9 : 9 sept. 1954, 897-910.

MOTULSKY A. G., GABRIO B. W., BURKHARDT J. and FINCH C. A. — *Erythrocite carbolydrate metabolism in hereditary hemolytic anemias.* — Am. J. Med. 9 : 291, 1955.

MURAYAMA M. — *Discussion : confirmational differences of mercapto groupe of four hemoglobins.* — Fed. Proc. 1957, 16 : 756.

MURAYAMA M. — *Titratable sulflydryl groups of hemoglobin C and hemoglobin at O de grues and 38 degrus.* — J. Biol. chem., 1958, 230 : 163.

MURAYAMA M. A. — *Sub. molecular mechanisme of gel formation in sickle-cell haemoglobin.* — Nature 194 : 933, 1962. A molecular of sickled erythrocyte formation. Nature 202 : 258, 1964.

NATTER S., SAINT-JEAN M. et PORTIER A. — *Anomalies électroencéphalographiques de l'hémoglobine C à propos des syndromes neuro-hémolytiques.* Algérie médicale : 58 : 10 oct. 1954, 717, 724.

NEEL J. V. et GALLACHER. — *Implications of somme recent developpements in haematological and serological geneties.* — Am J. Human Genet. 6, 1954, 208.

NEEL J. V., HIERNAUX J., LINHARD J., ROBINSON A., ZUELZEN W. W. and LIVINGSTONE F. B. — *Data on the accounts of hemoglobin C and other abnormal hemoglobins in some African populations.* — Am. J. human. Genet. 1956, 8 : 138.

NEEL J. V., KAPLAN E. et ZUELZER W. — *A description of 3 additional familie segregating for hemoglobin C and sichlcell hemoglobin.* — Blood 8 : 8 août 1953, 724-734.

NEEL J. V. — *The clinical detection of sickle-cell anemia.* — Science, vol. 110 : 64-66, 1949.

NEEL J. V., WELLS I. C. and ITANO H. A. *Familial differences in the proportions of abnormal hemoglobin present in the sickle-cell trait.* — Jne clin Investig, vol. 30 : 1120-1124, 1951 a.

NEEL J. V. — *The inheritance of the sickling phenomenon with particular reference to sickle-cell disease.* — Blood, vol. 8 : 724-734, 1953.

NEEL J. V. — *The genetics of human haemoglobin differences, problems and perspectives.* — Ann. of Human gen., vol. 21 : part. 1, 1-20, 1956.

NEIMANN N., MANCIAUX M. et VERT P. — *Pathologie des hémoglobines et de leurs dérivés.* — La médecine infantile, N° 2, février 1965.

ORVIS H. H., HOLLY P. B. and SMITH V. E. — *Hemoglobin C disease.* — Arch. Int. Med. 1955, 96 : 126.

PANKERAD T. A. J., ALTMAN K. I. et ANDERSON J. — *Electrophoresis of human red. cell stroma nature.* — Londres, 174, 1954, 1146-1147.

PAULING L., ITANO H. A., SINGER S. J. and WELLS I. C. — *Sickle-cell anemia, a molecular disease.* — Science, vol. 110 : 543-548, 1949.

PÉCHU, GUICHARD et JEUNE. — *Maladie des os de marbre et syndromes marmoriens.* — J. thèse, Lyon, 5 marsl 1946, 174-200.

PERUTZ M. F. — *Proteins and Nucleic Acids 55.* — Elsevier, Amsterdam, 1962.

PIETERS G. et LAMBOTTE C. — *L'abcès pyrogazeux de la rate, complication nouvellement décrite de la sicklanémie,* p. 8. — Archives françaises de pédiatrie, tome XXI, N° 7, août-septembre 1964, p. 835-841.

POCHEAU Robert-Victor. — *Contribution à l'étude des hémoglobines normales et pathologiques.* — Thèse de médecine, Paris, 1957.

PONDER E. F. — *Hemolysis and related phenomenn* — 1948, Grun and strattan New York.

PRANKERD T. A. J. — *The metabolisme of the human erythrocyte : a review.* — Brith. J. haemat. 1 : 131, 1955.

PORTIER A., CABANNES R., MASSONNAT J., GARRE H. et NATTHER S. (Mlle). — *Nouvelles contributions à l'étude des syndromes neuro-hémolytiques.* — Sem. Hôp. Paris : 21, 22 avril 1954, 1632-1644.

RANNEY, HELEN M., LARSON D., L. AND HC, CORMACK G. H. — *Somme clinical biochemical and genetic observations on hemoglobin C.* — J. clin. Invest. 1953, 32 : 1277.

RANNEG H. M. — *Observations on the inheritance of sichbe-cell hemoglobin, and hemoglobin C.* — The j. of. cl. Inve 33 : 12 déc. 1954, 1634-1641.

RANSONE J. W. and LANG F.R.D. — *Homozygous hemoglobin C disease in a 79 yean ald mann with gout* — Ann. Int. Med. 1957, 46 : 420.

RAPER A. B. — *Malaria and the sickling trait.* — Brit Med. Jul. 1, 1186-1189, 1955.

REYNOLDS JACK M. D. — *Roentgenographic and clinical apparaisal of sickle-cell hemoglobin C disease.* — The American Journal of Roentgenology 88, 1962, pp. 512-522.

RICE H. M. — *Haemoglobin C disease and trait.* — Brit. Med. Jnl 1 : 25-30, 1957.

RICE H. M. — *La maladie à hémoglobine C et cellules falciformes.* — Relation d'un cas familial. — Brit. Med., j., 5 janv 1957, N° 5009, 25-27.

RIVER Georges L., AMITA B and ROBINSON and STEVEN O, SCHWARTZ. — *L'Hb S - C. : Etude clinique.* — Blood, oct. 1961, *18*, N° 4, 385-416.

ROBINSON A. R., ZUELZEN W. W., NEEL J. V. — *Livingstone F. B. and Uriller M. J. Tivo « fast » hemoglobin components in libérian blood Samples.* — Blood, vol. 11, 902-906, 1956.

ROBERT B., THOMPSON and MASON G. ROBERTSON. — *Three inherited intra-erythrocytic defects : Hereditary spherocytosis, Hémoglobine S and Hb C.* — Acta hematologica, vol. 32, n° 4, pp. 233-238, octobre 1964.

ROBERTS D. F. et LEHMANN H. — *Recherches d'hémoglobines anormales chez les Soudanais.* — B. Méd. J. n° 4912, 26 févr. 1955, 521-522.

ROCHE J. et DERRIEN Y. — *Les hémoglobines humaines et les modifications physiologiques et pathologiques de leurs caractères.* — Le Sang 24 : 2, 1953, 97-142.

ROCHE J. et DERRIEN Y. — *Sur les hémoglobines humaines et le cadre biochimique de leur pathologie.* — Ve Congrès Intern. Transf. Sang., Paris, sep, 1954, 321-341.

ROCHE J. et DERRIEN Y. — *Sur les caractères et la multiplication des hémoglobines humaines.* — Rev. hematol, 1951, 6, 470.

ROCHE Jean. — *Sur la structure moléculaire des pigments hémoglobiniques.* — Exposés Annuels de Biochimie médicale, Vingtième série, p. 10, p. 30.

ROSA C. J. — *Contributions à l'étude de l'hémoglobine par electrophorèse sur amidon.* — Thèse de médecine, 1958, Paris.

ROSA Jean. — *Acquisitions récentes concernant les hémoglobines anormales.* — Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, p. 868-876.

RUEKNAGEL D. L. and NEEL J. V. — *The hemoglobinopathies.* — In progress in medical genetics, vol. 1, A. G. Steinberg, ed. New York and London Grune Stratton 1961, p. 158.

RAPER A. B. — *Malaria and the sickling trait.* — Brit. Med. juil. 1, 1186-1189, 1955.

SACKNER M. A., DEX W. J. and KAPLAN A. I .— *Sickle celle hemoglobin C disease and pregnancy, including case of osteomyelitties.* — Am. J. obst. et gynec., juin 1959, 77, N° 6, 1328-1337.

SANSARRICQ H., MARRILL G., PORTIER A. et CABANNES R. — *Les hémoglobinopathies en Haute-Volta. — Etude statistique.* — Sang : 30, 503-511, 1959.

SARROUY Ch. et PORTIER A. — *Les syndromes neuro-hémolytiques.* — Acad. Nat. Méd., séance du 5 juillet 1949.

SCHNEIDER R. G. — *Incidence of Hemoglobin C trait in 505 negroes a familly with homozygous Hb c and sickle c ll tra'l union.* — J. Lab. clin. med. vol. 44 : 133-144, 1954.

SCHRIER S.L., KELLERMEYER R. W., CARSON P. E. and ALVING, A. S. — *A second enzym C abnormality in primaquine sensitive erythrocites.* — J. Lab. and Clin. Med. 50 : 951, 1957.

SCHRIER S. L., KELLERMEYER R. W., CARSON P. E., ISKES C. E. and ALVING A. S. — *The hemolytic offect of primaquine IX. Enzymatic abnormalities in primaquine sensitive érythrocites.* — J. Lab. and Clin. Med. 52 : 109, 1958.

SCHROEDER W. A. — *The hemoglobins.* — Ann. Rev. Bioche m., 33 : 301 - 1963.

SHAFIRA G., DREYFUS J.-C. et KRUCH J. — *Recherche sur la biochimie de l'hemoglobine à l'aide du feu radioactif. Fraction des hémoglobines de lapin adulte par dénaturation alcaline.* — Bull. soc. chim. biol. 1951, 33, 812.

SCHAPIRA G., DREYFUS J. C. et KRUCH J. — *Applications de la méthode des dilutions isotopiques à l'étude de la spécificité des protéines.* — Bull. Acad. Sc. 1949, 228, 1834.

SCHEINBERG I. H. — *Differential titration by means of paper electrophoresis and the structure of human hemoglobins.* — *Ve Congrès Intern. Transf. Paris.* — Sang, Paris, sept. 1954, 363-365.

SCHNEIDER R. G. — *Rabbit antisera against crythrogter containing sickling*

hemoglobin or hormozygons hemoglobin C. — Ve Congrès Intern. Transf. Sang., Paris, sept. 1954, 369-371.

SCHROEDER W. A., JONES R. T., CORMICK J and Mc CALLA K. — *Chromatographic separation of peptides on ion exchange resins separation of peptides from enzymatic hydrolyz of the alpha, béta, and gama chains of human hemoglobins.* — Analyt. chem., 34 : 1570, 1962.

SCHROEDER W. A. — *The hemoglobins.* — Ann. Rev. Biochem. 32 : 301, 1963.

SHELLEY W. M. and CURTIS E. M. — *Bones marrow and fat embolism in sickle-cell anemia and sickle-cell hemoglobin C disease.* — Bull. Johns Hopkins Hosp. 103 : 8-25, 1958.

SHELL N. B. and Mc OINLEY J. — *Sickle-celle hemoglobin C disease.* — Am. Jnl Dis. childr. Vol. 91 : 38-44, 1956.

SHEMIN D., LONDON T. M. et RITTENBORG D. — *The in vivo synthésis of heme from glycine by the nucleated blood cells.* — Journ. biol. chem. 1948, 173, 794.
Cellules cibles.

SHERAGA H. A. — *Protein structure.* — Academic Press New York, 1961.

SHEPANER M. K., WEATHERALT D. J. and CONLEY C. L. — *Semi-quantitative estimation of the distribution of fetal hemoglobin in red cell populations.* — Bull. Johns Hopkins Hosp 110 : 293, 1962.

SINGER K., KRAUSS A. P., SINGER L., RUBINSTEIM H. M. and GOLDBERG S. R. — *Studies on Abnormal hemoglobin X. A new syndrome hemoglobin C - thalassaemia disease.* — Blood, 1032-1046, 1954.

SINGER K. J., JOSEPHSON A., SINGER L., HELLER P. and ZIMMERMAN H. J. — *Hemoglobin S - thalassémia disease and hemoglobine C - thalassémia in siblings.* — Blood, vol. 12 : 593-602, 1957.

SINGER K. — CHAPMAN A. Z., GOLDBERG S. R. — RUBINSTEIN H. M. et ROSENBHUN S. A. — *Studies on abnormal hemoglobins IX, pures (homozygons hemoglobin C. Disease).* — Blood, 9, 11 nov. 1954, 1023-1031.

SINGER K., KRAUSS A. P., SINGER Lily, RUBINSTEIN et GOLDBERG S. R. — *Studies on abnormal hemoglobins X. A. nwe-syndrome : hemoglobin C - Thalassémia diseases.* — Blood, 9 : 11, nov. 1954, 1032-1046.

SINGER K., CHAPMAN A. Z., GOLDBERG S.R., RUBENSTEIN H. M. and ROSENBLUM S. A. — *Studies on abnormal hemoglobins IX pure (homozygous) hemoglobin C disease.* — Blood, 1954, 9 : 1023.

SMITH E. W and COULEY C. L. — *Filter paper electrophoresis of the human hemoglobin with a special reference to the incidence of hemoglobin C.* — Bull. Johns Hophins Hosp. 1953, 93 : 94.

SPEDER E. — *L'ostéopétrose de la fluorose phosphatique de l'Afrique du Nord.* — Algérie Médicale, août 1936.

SPAET F. H., ALWAY R. H. and WARD G. *Homozygous type « C » hemoglobin.* — Pediatric, vol. 12 : 483-490, 1953.

SURET-CANALE Jean. — *Afrique noire occidentale et centrale.* — Editions sociales, 1961.

Symposium international d'Istambul 1957.

Symposium international du ciom. Boston 1956.

SWEENEY W. M., CRIPPEN D. A., CHRISTIANSON J. F. and COOKE B. L. — *Sickle-cell hemoglobin C disease with spleenic infarction following high altitude ascent.* — U. S. A. Forces Med., jnl vol. 8 : 109-113, 1957.

TANAKA K. R. and CLIFFORD G. O. — *Homozygous hemoglobin C disease : Report of threr cases.* — Ann. Int. Med. 1958, 49 : 30.

TERRY D. W., MOTULSKY A. G. and RATH C. E. — *Homozygous hemoglobin C. A. new hereditary hemolytic disease.* — New England, J. Med. 1954, 251 : 365.

TERRY D. W., MOTULSKY A. G. and RATH C. E. — *Homozygous hemoglobin. — A new hereditary hemolytic disease.* — New England Journ. of. Med., 251, sept. 1954, 365-373.

THOMAS F. D., MOTULSKY A. G. et WALTERS D. H. — *Homozygous hemoglobin (disease : rapport of meonal al formation of Hémoglobine C.* — Am J. Med. 18, 1955 832.

THOMAS E. D., MOTULSKY A. G. and WALTERS D. H. — *Homozygous hemoglobin C. disease.* — Am. J. Med. 1955, 18 : 832.

THOMPSON G. R. — *Valeur des hémoglobines S. et C. au Ghana.* — Brit. Med. J., 10 mars 1962, n° 5279, 682-685.

THOMPSON G. R. et LEHMANN H. — *Combinaisons des taux élevés d'hémoglobine F avec hémoglobine A, S et C au Ghana.* — Brit. Med. J., 2 juin 1962, N° 5291, 1521-1523.

TUTTLE A. H., KOCK B. — *Clinical and hemoglobin C -S disease in children.* — J. pediat. 1960, 56, 3, 331-342.

VANDER Sar A. — *The occurence of carriers of abnormal haemoglobins S and C on curaçao.* — Thesia groningen 1959.

VANDEPITTE J. and COLAERT J. — *Un cas de syndrome falciforme dû à l'interaction de deux hémoglobines anormales C et S.* — Ann. de la Soc. Belge de Médec. Trop. Tome XXXV : 457-464, 1955.

VANDEPITTE J. et DELAISSE J. — *Sicklémie et Paludisme. — Aperçu du problème et contribution personnelle.* — Soc. belge de Méd. Trop., 19 octobre 1957.

VERNE Jean. — *Couleurs et pigments des êtres vivants.* — Collection Armand Colin 1930, p. 218.

WALTERS J. H. and LEHMANN H. — *Distribution of the S - and C haemoglobin variants in two Nigerian communities.* — Tr. Royal Soc. of. trop. Med. and Hyg., vol. 50, 204-208.

WATSON J. T. — *The hereditary Anemias.* — Bull. New York Academ. Sc. 30, 1954, 106-121.

WASASTJERNA C. — *The destruction of red bloood corpuscudes in experimental hemolytic anemia.* — Acta med. Scandinav. 140 : suppl. 258, 1951.

WYATT J. J. and ORRHAHOOD M. D. — *Massive fat embolism following marrow infarction in sickle cell anemia.* —Arch. path. 53 : 233, 238, 1952.

WEISMAN R.-J., HANN T.-H., HINZ C.-F. Jn and HARRIS J. W. — *Studies of the role of the spleen in the distinction of erythrocites.* — Pr. A. Am. Physicians 68 : 131, 1955.

WHEBY M. S., THORUP O.A. and LEAVELL B. S. — *Homozygous hemoglobine C disease in siblings : Further comment on intra erythrocytic crystals.* — Blood 1956, 11 : 266.

WEENS H. S. — *Cholelithiasis in sickle-cell anemia.* — Ann. Int. Med. Vol. 22 : 182-191, 1945.

WEINSTEIN I. M., SPURLING C. L., KLEIN H. and NECHELES T. F. — *Radioactive sodium chromate for study of survival of red blood celles III abnormal hemoglobin syndromes.* — Blood 1954, 9 : 1155.

WERTHAM F., MITCHELL N. and ANGRIST. — *A the brain in sickle cell anemia.* — Arch. *Neurol. et Psychiat.* 47 : 752-767, 1942.

WIDEN A. L. et CARDON L. — *Osteomyélite à salmonella typhinurium associée à une anémie à hematies falciformes (hémoglobine C). — Communication sur un cas et revue du problème.* — Ann. of. Int. Med., mars 1961, 54, n° 3, pp. 510-521. *Importance des hémoglobines S et C au Ghana.* — Méd. et hygiène, 1962, *20,* N° 522, 480.

WILKIE. — *The cytoplasme in heredity.* — « Methieus », 1964.

WILLIAM, VALENTINE, NEEL. — *On the artificial production and significance of target cells woth spécial references to their occurence in thalassémia.* — (Cooby erythroblastic anemin (juin 1945).
The American Journal of the médical Sciences (vol. 209, N° 6, 1945).

WILLIAM A., COLLEMAN M. D. and FRANK W., FURTH M. D., ROCHESTER. — Archives of Internal Medecine, 1956, p. 247.

WILLIAM B. ober M. D., MICHAELS S., BRUNO M. D., RAYMOND M., SIMON M. D. and LEOWEINER M. D. — *Hemoglobin S.C. Disease with Fat Embolies. Report of a Patient Deying in crisés ; Autopsy findings.* — American journal of Medecine 27, 1959, pp. 647-658.

WINKLER and BUNGEN BERG DE JONG. — Arch. Neerl. Physiol. 1941, 25, p. 431 et 467.

YOUNG L. E. and LAWRENCE J. S. — *A typical hemolytic anemia observations with particular reference tothe use of transfusions in the study of hemolytic mechanismes.* — Arch. Inter. Med. 77 : 151, 1946.

ZINKHANN W. H., and DRAMOND L. K. — *In vitro erythrophagocytosis in acquired hemolytic anemia.* — Blood 7 : 592, 1952.

ZUCKERKANDE Emile. — *The Evolution of hemoglobin, Molecular evolution is traced by comparing amino acid chains in hemoglobin.* — Scientific American, p. 110-118, may 1965.

ZUELZER W. et KAPLAN E. — *Thalassemia - hemoglobin C disease A new syndrome presumably, due to the commbi'natuer of genes for thalassémia and hemoglobin C..* — Blood, 9 : 11, nov. 1954, 1047-1054.

CABANNES R., DUZER A., PORTIER A., MASSONNAT J., SENDRA L. — *Hemoglobines anormales chez l'Algérien musulman.* — Sang (1956), 27, 580-585.

CABANNES R. — *La pathologie de l'hémoglobine C.* — Algérie méd., juin 1959, 63, N° 6.

Dépôt légal - 2e trim. 1965